

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МАРВЕЛОН®**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:****ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Марвелон®**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ****НАЗВАНИЕ:** дезогестрел + этинилэстрадиол**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки**СОСТАВ**

1 таблетка содержит:

активные вещества: дезогестрел 0,150 мг, этинилэстрадиол 0,030 мг;*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный 8,0 мг, повидон 2,4 мг, стеариновая кислота 0,8 мг, кремния диоксид коллоидный 0,8 мг, альфа-токоферол 0,08 мг, лактозы моногидрат 68 мг.**ОПИСАНИЕ**

Белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «TR» над цифрой «5» на одной стороне таблетки и «ORGANON» с изображением пятиконечной звезды на другой стороне таблетки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: контрацептивное средство (эстроген + гестаген)**КОД АТХ:** G03AA09**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, самыми важными из которых являются подавление овуляции и изменение цервикальной секреции.

Помимо контрацептивных свойств КОК обладают рядом других положительных эффектов, которые могут учитываться при выборе метода контрацепции. Менструальноподобные реакции становятся более регулярными, протекают менее болезненно и сопровождаются менее выраженным

кровотечением. Последнее обстоятельство приводит к снижению частоты железодефицитной анемии.

Фармакокинетика

Дезогестрел

Всасывание

Дезогестрел при пероральном приеме быстро и полностью всасывается и затем превращается в этоноргестрел. Его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 часа. Биодоступность составляет 62-81%.

Распределение

Этоноргестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Только 2-4% от общей концентрации этоноргестрела присутствуют в плазме крови в свободном виде, 40-70% специфически связываются с ГСПГ. Увеличение концентрации ГСПГ, вызванное этинилэстрадиолом, оказывает влияние на распределение между белками крови, приводя к увеличению ГСПГ-связанной фракции и уменьшению альбумин-связанной фракции. Кажущийся объем распределения дезогестрела составляет 1,5 л/кг.

Метаболизм

Этоноргестрел полностью метаболизируется по известным путям метаболизма половых гормонов. Скорость метаболического выведения из плазмы крови составляет 2 мл/мин/кг. Не обнаружено взаимодействия этоноргестрела с одновременно принимаемым этинилэстрадиолом.

Выведение

Концентрация этоноргестрела в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется периодом полувыведения ($T_{1/2}$), составляющим около 30 часов. Дезогестрел и его метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении примерно 6:4.

Условия равновесного состояния

На фармакокинетику этоноргестрела оказывает влияние ГСПГ, концентрация которого возрастает под действием этинилэстрадиола в 3 раза. При ежедневном приеме концентрация этоноргестрела в плазме крови увеличивается в 2-3 раза, достигая постоянного значения во второй половине цикла.

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью всасывается. Его максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 часов после приема. Абсолютная биодоступность (результат пресистемного метаболизма) составляет около 60%.

Распределение

Этинилэстрадиол неспецифически связывается с альбумином плазмы крови практически полностью (98,5%) и способствует увеличению концентрации ГСПГ. Кажущийся объем распределения

этинилэстрадиола составляет 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Этинилэстрадиол первоначально метаболизируется в ходе ароматического гидроксирования с образованием разнообразных гидроксированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в свободном состоянии, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость метаболического выведения этинилэстрадиола из плазмы крови составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется $T_{1/2}$ около 24 часов. В неизменном виде препарат не выводится, метаболиты этинилэстрадиола экскретируются почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около суток.

Условия равновесного состояния

Равновесная концентрация достигается после 3-4 дней приема, когда концентрация в плазме крови на 30-40% превышает концентрацию после приема одной дозы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Контрацепция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Марвелон[®], как и другие комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), нельзя применять при наличии любого из заболеваний/состояний, перечисленных ниже. Если любое из них возникает на фоне применения КГК, следует немедленно прекратить прием препарата.

- Венозный тромбоз (в т.ч. тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии), в т.ч. в анамнезе.
- Артериальный тромбоз (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт) или предвестники тромбоза (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в т.ч. в анамнезе.
- Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе (см. раздел «Особые

указания»).

- Сахарный диабет с поражением сосудов.
- Наличие тяжелых или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. артериальная гипертензия с артериальным давлением 160/100 мм рт.ст. и выше (см. раздел «Особые указания»).
- Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией (см. раздел «Особые указания»).
- Панкреатит (в т.ч. в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией.
- Тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени), в т.ч. в анамнезе.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), в т.ч. в анамнезе.
- Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочных желез (в т.ч. подозреваемые).
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Беременность (в т.ч. предполагаемая).
- Непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Гиперчувствительность к активным веществам или к любому вспомогательному веществу препарата Марвелон®.
- Безопасность и эффективность препарата Марвелон® у девушек-подростков в возрасте до 18 лет не изучались.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Марвелон® в каждом индивидуальном случае:

- возраст старше 35 лет;
- курение;
- наличие тромбоэмболических заболеваний в семейном анамнезе (венозный или артериальный тромбоз/тромбоэмболия у братьев, сестер или у родителей в относительно раннем возрасте);
- ожирение (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$);
- дислиппротеинемия;
- артериальная гипертензия;

- мигрень;
- клапанные пороки сердца;
- фибрилляция предсердий;
- варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит;
- послеродовой период;
- сахарный диабет;
- системная красная волчанка;
- гемолитико-уремический синдром;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит);
- серповидно-клеточная анемия;
- гипертриглицеридемия (в т.ч. в семейном анамнезе);
- острые и хронические заболевания печени, в т.ч. врожденные гипербилирубинемии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата Марвелон[®] в период беременности противопоказано. В случае возникновения беременности при применении препарата Марвелон[®] следует прекратить прием препарата. В большинстве эпидемиологических исследований не было выявлено увеличения риска развития врожденных пороков у детей, чьи матери до беременности принимали КОК. Не было отмечено тератогенных эффектов при случайном приеме КОК на ранних сроках беременности.

КОК могут оказывать влияние на лактацию, так как они снижают количество и изменяют состав грудного молока. Следовательно, применение КОК не рекомендуется до полного прекращения грудного вскармливания. Небольшие количества контрацептивных половых гормонов и/или их метаболитов могут выводиться с грудным молоком, однако данных об их нежелательном влиянии на здоровье новорожденного нет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Принимать по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей. В течение этих 7 дней происходит менструальноподобное кровотечение. Обычно оно начинается на 2-3 день после приема

последней таблетки и может не прекратиться до начала приема таблеток из следующей упаковки.

Как начинать прием препарата Марвелон®

Если гормональные контрацептивы не применялись в течение последнего месяца

Прием таблеток должен начинаться в 1 день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Можно начать прием препарата на 2-5 день цикла, но в таком случае следует использовать дополнительный (барьерный) метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток в первом цикле.

Переход с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного перорального контрацептива, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Следует начать прием препарата Марвелон® на следующий день после приема последней активной таблетки ранее применяемого КОК (последняя таблетка, содержащая активные вещества), но не позднее, чем на следующий день после окончания обычного перерыва в приеме таблеток ранее применяемого КОК или на следующий день после приема последней таблетки, не содержащей гормоны. В случае применения вагинального кольца или трансдермального пластыря следует начать прием препарата Марвелон® в день их удаления, но не позднее того дня, когда должно было быть введено новое кольцо или сделана следующая аппликация пластыря.

Если женщина правильно и регулярно применяла КГК и уверена в том, что не беременна, она может перейти на применение препарата Марвелон® в любой день цикла.

Ни в коем случае не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода.

Переход с препаратов, содержащих только прогестаген («мини-пили», инъекции, имплантат), или с прогестаген-высвобождающей внутриматочной системы (ВМС)

Женщина, принимающая «мини-пили», может перейти на прием препарата Марвелон® в любой день; применяющая имплантат или ВМС – в день их удаления; применяющая препарат в виде инъекций – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема препарата Марвелон® следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

После аборта в первом триместре беременности

Женщина может начинать прием препарата немедленно. В этом случае нет необходимости использовать какие-либо дополнительные методы контрацепции.

После родов или аборта во втором триместре беременности

Для кормящих матерей см. раздел «Применение при беременности и в период грудного

вскармливания».

При отсутствии или прекращении грудного вскармливания следует начать прием препарата не ранее 21-28 дня после родов или аборта во втором триместре беременности. При начале приема препарата в более поздние сроки следует в течение первых 7 дней приема препарата Марвелон® дополнительно использовать барьерные методы контрацепции. В любом случае, если у женщины после родов или аборта до начала приема КОК уже были сексуальные контакты, следует исключить беременность до начала приема препарата или подождать до первой менструации. При возобновлении применения препарата Марвелон® необходимо принимать во внимание повышение риска развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ) в послеродовом периоде (см. раздел «Особые указания»).

Как поступать в случае пропуска очередного приема препарата

Если прием очередной таблетки задержан **менее чем на 12 часов**, надежность контрацепции не снижается. Женщине следует принять таблетку, как только она об этом вспомнила, а последующие таблетки принимать в обычное время.

Если прием очередной таблетки задержан **более чем на 12 часов**, надежность контрацепции может быть снижена. В этом случае следует руководствоваться следующими двумя правилами:

1. Прием таблеток никогда нельзя прерывать более чем на 7 дней.
2. Для адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы необходимо принимать таблетки 7 дней подряд.

Цикличность приема препарата подразумевает 3 недели применения. Соответственно можно дать следующие рекомендации:

• Неделя 1

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. Дополнительно следует использовать метод барьерной контрацепции, например, презерватив, в течение следующих 7 дней. Если у женщины были сексуальные контакты в течение предшествующих 7 дней, следует учитывать возможность беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе перерыв в приеме препарата к моменту сексуального контакта, тем выше риск беременности.

• Неделя 2

Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. При условии, что женщина принимала таблетки вовремя в течение 7 дней,

предшествующих первой пропущенной дозе, нет необходимости использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции. В противном случае или в случае, если женщина пропустила больше чем 1 таблетку, следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение следующих 7 дней.

• **Неделя 3**

Надежность контрацепции может быть снижена из-за последующего перерыва в приеме препарата. Этого можно избежать, адаптируя схему приема препарата. Если воспользоваться любой из двух нижеследующих схем, нет необходимости использовать дополнительные меры контрацепции при условии, что женщина принимала таблетки вовремя в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной дозе. В противном случае рекомендуется также воспользоваться одной из двух нижеследующих схем и использовать дополнительные меры контрацепции в течение последующих 7 дней.

1. Женщине следует принять пропущенную таблетку, как только она об этом вспомнила, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем следует продолжить прием по обычной схеме. Новую упаковку следует начинать, как только заканчивается текущая упаковка, т.е. не следует делать перерыва между упаковками. Вероятность возникновения «кровотечения отмены» до окончания второй упаковки невелика, но в некоторых случаях могут возникать «мажущие» или обильные кровянистые выделения еще во время приема препарата.
2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием препарата из текущей упаковки. Женщине следует сделать перерыв в приеме препарата Марвелон® продолжительностью не более 7 дней, включая дни, когда она забыла принять таблетки, а затем начать новую упаковку.

При пропуске приема препарата и последующем отсутствии «кровотечения отмены» в ближайшем перерыве в приеме таблеток следует учитывать возможность наступления беременности.

Рекомендации в случае возникновения желудочно-кишечных расстройств

В случае тяжелых желудочно-кишечных расстройств всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные меры контрацепции. Если рвота возникает в течение 3-4 часов после приема препарата, следует воспользоваться рекомендациями, касающимися пропуска очередного приема препарата. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема, то она должна принять дополнительно таблетку (или таблетки) из другой упаковки.

Как изменить срок наступления менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить менструальноподобное кровотечение, следует продолжать прием

таблеток из другой упаковки препарата Марвелон® без обычного перерыва в приеме. Отсрочить менструальноподобное кровотечение можно на любой срок до окончания таблеток из второй упаковки. В этот период у женщины могут возникать «мажущие» или обильные кровянистые выделения. Прием препарата по обычной схеме следует возобновить после 7-дневного интервала в приеме.

Для того чтобы сместить день начала менструальноподобного кровотечения на другой день, можно сократить обычный перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько необходимо. Чем короче перерыв, тем выше риск отсутствия менструальноподобного кровотечения в перерыве и возникновения обильных или «мажущих» кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки (как и в случае отсроченного наступления менструальноподобного кровотечения).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно связанные с приемом препарата побочные эффекты, которые отмечались при проведении клинических и обсервационных исследований препарата Марвелон® или других КГК, приведены в таблице ниже в соответствии с классификацией MedDRA (синонимы или сопутствующие состояния не перечислены, однако также должны учитываться).

Системно-органный класс	Часто (≥1/100)	Нечасто (≥1/1000 и <1/100)	Редко (<1/1000)
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Задержка жидкости	
Нарушения психики	Депрессия, смена настроения	Снижение либидо	Повышение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень	
Нарушения со стороны органа зрения			Непереносимость контактных линз
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоэмболия ¹ , артериальная тромбоэмболия ¹
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, боль в животе	Рвота, диарея	
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, крапивница	Узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Боль в груди, чувствительность	Увеличение молочных желез	Выделения из влагалища, выделения

и молочных желез	молочных желез		из молочных желез
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела		Снижение массы тела

¹ Количество случаев по данным наблюдательных когортных исследований: $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$ женщин-лет (ЖЛ).

Побочные эффекты, которые отмечались у женщин при приеме КОК, подробно описаны в разделе «Особые указания» и включают: венозные и артериальные тромбозы, повышение артериального давления, гормонозависимые опухоли (например, опухоли печени, рак молочной железы), хлоазму.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Какие-либо серьезные осложнения при передозировке препарата Марвелон[®] не наблюдались. Симптомы, которые могут возникнуть при передозировке: тошнота, рвота, у молодых девушек – кровянистые выделения из влагалища. Антидотов не существует, и дальнейшее лечение должно быть симптоматическим.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Взаимодействие между пероральными контрацептивами и другими лекарственными средствами может привести к ациклическим кровотечениям и/или снижению эффективности контрацептивов. В литературе описаны следующие взаимодействия.

Печеночный метаболизм: взаимодействия могут возникнуть с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, что может привести к увеличению клиренса половых гормонов (например, гидантоины, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)).

Ингибиторы ВИЧ-протеазы, обладающие индуцирующей активностью (например, ритонавир и нелфинавир), и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин и эфавиренц) также могут оказывать влияние на печеночный метаболизм.

Максимальная индукция микросомальных ферментов обычно не отмечается в первые 2-3 недели приема препарата, но может сохраняться как минимум до 4 недель после отмены препарата.

Описаны случаи снижения эффективности контрацепции при одновременном назначении некоторых антибиотиков, таких как ампициллин и тетрациклины. Механизм этого эффекта неясен.

Женщинам, которые принимают любой из вышеупомянутых препаратов, следует временно использовать дополнительно метод барьерной контрацепции или выбрать другой метод контрацепции. При одновременном применении индукторов микросомальных ферментов барьерный метод контрацепции следует применять на протяжении всего курса лечения и в течение 28 дней после прекращения лечения. При длительном курсе приема препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты, следует рассмотреть вопрос о выборе иного метода контрацепции. Женщины, применяющие антибиотики (за исключением рифампицина и гризеофульвина, которые также индуцируют микросомальные ферменты), должны применять барьерный метод контрацепции на протяжении всего курса лечения и в течение 7 дней после окончания терапии. Если период, в течение которого применяется барьерный метод контрацепции, продолжается и после окончания таблеток в упаковке КОК, то следующую упаковку препарата необходимо начинать без обычного интервала в приеме.

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств, увеличивая (например, циклоспорина) или уменьшая (например, ламотриджина) их концентрации в плазме и в тканях.

При лечении другими лекарственными препаратами для определения возможных взаимодействий необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению этих лекарственных препаратов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любых из перечисленных ниже состояний или факторов риска следует тщательно взвесить преимущества и возможный вред применения КГК. Этот вопрос следует обсудить с пациенткой еще до начала приема препарата. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или появления первых симптомов вышеупомянутых состояний или факторов риска пациентке следует немедленно обратиться к врачу. Врачу следует решить вопрос о необходимости отмены КГК. В этом разделе термин КГК применяется при наличии данных как для пероральных, так и для непероральных контрацептивов; термин КОК применяется при наличии данных только для пероральных контрацептивов.

Нарушения кровообращения

- В ходе эпидемиологических исследований была установлена связь между применением КГК и увеличением риска развития артериальных и венозных тромботических и тромбэмболических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и тромбэмболия легочной артерии. Данные заболевания наблюдаются крайне редко.

- Применение любого КГК связано с повышенным риском развития ВТЭ, проявляющейся как тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения КГК. Риск также повышается в начале применения КГК или при возобновлении применения того же или другого КГК после перерыва в 4 недели и более.
- Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что женщины, которые принимали низкодозированные КОК, содержащие третье поколение прогестагенов, включая дезогестрел, имеют повышенный риск развития ВТЭ по сравнению с теми женщинами, которые принимали низкодозированные КОК, содержащие прогестаген левоноргестрел. Эти исследования продемонстрировали приблизительно двукратное увеличение риска развития ВТЭ, которое соответствует 1-2 дополнительным случаям развития ВТЭ на 10000 ЖЛ. Однако данные других исследований не показали двукратного увеличения риска развития ВТЭ.
- Частота развития ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КГК, содержащие эстроген (<0,05 мг этинилэстрадиола), составляет от 3 до 12 случаев на 10000 ЖЛ. Для сравнения, аналогичный параметр у небеременных женщин, которые не принимают КГК, составляет от 1 до 5 случаев на 10000 ЖЛ. Частота развития ВТЭ при применении КГК ниже, чем частота развития ВТЭ у беременных женщин – от 5 до 20 случаев на 10000 ЖЛ (данные о беременности основаны на фактической длительности беременности в стандартных исследованиях; на основании положения, что беременность длится 9 месяцев, риск составляет от 7 до 27 случаев на 10000 ЖЛ). ВТЭ может привести к летальному исходу в 1-2% случаев. У женщин в послеродовом периоде риск развития ВТЭ составляет от 40 до 65 случаев на 10000 ЖЛ.
- Крайне редко при применении КГК тромбоз возникает в других кровеносных сосудах (например, в венах и артериях печени, брыжейки, почек, мозга или сетчатки).
- Симптомы венозных и артериальных тромбозов или острого нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя следующие состояния: внезапная боль и/или отек нижней конечности, внезапная интенсивная боль в груди, иррадирующая или не иррадирующая в левую руку, внезапная одышка, внезапный кашель, необычная тяжелая и длительная головная боль, внезапная частичная или полная потеря зрения, диплопия, нарушение речи или афазия, головокружение, коллапс, сопровождающийся или не сопровождающийся очаговыми судорогами, слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела, двигательные расстройства, «острый живот».

- Риск развития венозных тромбозов возрастает при наличии следующих факторов риска:
 - Возраст.
 - Наличие заболеваний в семейном анамнезе (венозные тромбозы и эмболии у братьев, сестер или у родителей в молодом возрасте). Если предполагается наследственная предрасположенность, то перед началом приема любых гормональных контрацептивов следует проконсультироваться со специалистом.
 - Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или серьезная травма. В этих случаях рекомендуется прекратить прием КОК (по крайней мере за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления двигательной активности (см. также раздел «Противопоказания»).
 - Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²).
 - Возможно, тромбоз поверхностных вен при варикозном расширении вен. Не существует единого мнения по поводу возможной роли этих состояний в этиологии венозного тромбоза.
- Риск развития осложнений артериальных тромбозов возрастает при наличии следующих факторов риска:
 - Возраст.
 - Курение (риск еще в большей степени увеличивается при интенсивном курении, особенно у женщин старше 35 лет).
 - Дислипидемия.
 - Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²).
 - Артериальная гипертензия.
 - Мигрень.
 - Порок клапанов сердца.
 - Фибрилляция предсердий.
 - Наличие заболеваний в семейном анамнезе (артериальные тромбозы у братьев, сестер или у родителей в молодом возрасте). Если предполагается наследственная предрасположенность, то перед началом приема любых гормональных контрацептивов следует проконсультироваться со специалистом.
- Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбозов в послеродовом периоде (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

- Прочие состояния, способные привести к нарушениям кровообращения, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточную анемию.
- Увеличение частоты или интенсивности мигрени (которое может быть продромальным симптомом нарушений мозгового кровообращения) во время применения КОК может послужить причиной немедленного прекращения применения КОК.
- Биохимические факторы, которые могут указывать на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включают резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- При оценке соотношения польза/риск врачу следует принять во внимание, что терапия данных состояний может снизить связанный с ними риск развития тромбоза.

Опухоли

- Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки является персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ-инфекция). Некоторые эпидемиологические исследования отмечают увеличение риска развития рака шейки матки у женщин, длительно применяющих КОК, однако до настоящего времени существуют противоречия относительно степени влияния на эти данные смешения различных факторов, в частности, скрининговых обследований шейки матки, различий в сексуальном поведении, включая использование барьерных методов контрацепции, а также причинно-следственной взаимосвязи этих факторов.
- По данным мета-анализа результатов 54 эпидемиологических исследований было выявлено небольшое повышение (1,24) риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. Повышенный риск постепенно уменьшается в течение 10 лет после отмены КОК. Так как рак молочной железы у женщин до 40 лет встречается довольно редко, прирост вероятности развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК в настоящее время или недавно отказавшихся от их применения, невелик относительно исходной вероятности развития рака. В этих исследованиях не приводятся данные по этиологии рака. Увеличение риска развития рака молочной железы может быть объяснено как тем, что у женщин, принимающих КОК, диагноз рака молочной железы устанавливается в более ранние сроки, так и биологическими эффектами КОК, или сочетанием этих факторов. Существует тенденция, согласно которой у женщин, когда-

либо принимавших КОК, рак молочной железы клинически менее запущен, чем у женщин, никогда не принимавших КОК.

- Крайне редко при применении КОК наблюдались случаи развития доброкачественных, и еще более редко – злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющим угрозу для жизни внутрибрюшным кровотечениям. Врачу следует учитывать возможность наличия опухоли печени при дифференциальной диагностике заболеваний у женщины, принимающей КОК, если симптомы включают в себя острую боль в верхней части живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

- У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме КОК.
- У многих женщин, принимающих КОК, отмечалось небольшое повышение артериального давления, однако клинически значимое повышение артериального давления наблюдалось редко. Связь между приемом КОК и артериальной гипертензией не установлена. Однако если на фоне приема КОК развивается стойкая артериальная гипертензия, то целесообразно отменить прием КОК и назначить гипотензивную терапию. При адекватном контроле артериального давления с помощью гипотензивных препаратов возможно возобновление приема КОК.
- На фоне беременности и во время применения КОК было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их взаимосвязь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: желтуха и/или зуд, вызванные холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама (малая хорея), герпес беременных, потеря слуха вследствие отосклероза, (наследственный) ангионевротический отек.
- Острые или хронические нарушения функции печени могут служить основанием для отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются. Рецидив холестатической желтухи, наблюдавшейся ранее в период беременности или при применении препаратов половых гормонов, требует отмены КОК.
- Несмотря на то, что КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость в изменении режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК, содержащие менее 0,05 мг этинилэстрадиола, отсутствует. В любом случае, необходимо тщательно проводить периодические осмотры женщин с сахарным диабетом во время

приема КОК.

- Имеются данные, что существует связь между приемом КОК и болезнью Крона и язвенными колитами.
- Иногда при приеме КОК может наблюдаться пигментация кожи лица (хлоазма), особенно если она имела место ранее во время беременности. Женщинам с предрасположенностью к хлоазме следует избегать прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения из других источников при приеме КОК.
- 1 таблетка препарата Марвелон® содержит менее 80 мг лактозы. Прием препарата противопоказан женщинам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, находящимся на безлактозной диете.

Всю вышеуказанную информацию следует учитывать при выборе метода контрацепции.

Медицинские осмотры/консультации

Перед назначением или возобновлением применения препарата Марвелон® следует тщательно ознакомиться с медицинским анамнезом (включая семейный) женщины и исключить беременность. Необходимо измерить артериальное давление и при наличии показаний провести физикальное обследование с учетом противопоказаний и предостережений. Женщина должна ознакомиться с инструкцией по применению и выполнять все рекомендации. Частота и характер медицинских обследований зависят от индивидуальных особенностей каждой пациентки, но медицинские обследования проводятся не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует сообщить женщине, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ (СПИДа) и других инфекций, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может снизиться в случае пропуска таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»), желудочно-кишечных расстройств (см. раздел «Способ применения и дозы») или в случае сопутствующей терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Нерегулярные кровянистые выделения

При приеме КОК, особенно в первые месяцы применения, могут возникать нерегулярные «мажущие» или обильные кровянистые выделения, поэтому оценку нерегулярного кровотечения стоит проводить только после окончания адаптационного периода длительностью три месяца.

Если нерегулярные кровотечения сохраняются или появляются после предыдущих

регулярных циклов, следует учесть возможные негормональные причины нарушения цикла и провести соответствующие исследования для исключения злокачественных новообразований или беременности. Эти меры могут включать в себя диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин может отсутствовать менструальноподобное кровотечение в перерыве между приемом препарата. Если КОК принимался согласно рекомендациям, приведенным выше, вероятность того, что женщина беременна, невелика. В противном случае или в случае если кровотечения отсутствуют два раза подряд, следует исключить возможность беременности перед продолжением применения КОК.

Лабораторные исследования

Пероральные контрацептивы могут влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, содержание транспортных белков в плазме, например, кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ) и фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Обычно эти изменения находятся в пределах нормальных значений лабораторных показателей.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Влияния препарата Марвелон® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не отмечено.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, 150 мкг + 30 мкг.

По 21 таблетке в блистере из ПВХ/Al, помещённом в саше из алюминиевой фольги. По 1, 3 или 6 саше из алюминиевой фольги вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре 2-30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после окончания срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

**ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Н.В. Органон, Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Н.В. Органон, Нидерланды

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, the Netherlands

или

Органон (Ирландия) Лтд., Ирландия

Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland

Выпускающий контроль качества:

Н.В. Органон, Нидерланды

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, the Netherlands

или

Органон (Ирландия) Лтд., Ирландия

Organon (Ireland) Ltd., P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами



Спирина
Е. К. Спирина

