ЛП-№(001825)-(РГ-RU) от 18.03.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Марвелон, 150 мкг + 30 мкг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дезогестрел, этинилэстрадиол.

Каждая таблетка содержит 0,150 мг дезогестрела, 0,030 мг этинилэстрадиола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Контрацепция.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 4.6.

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 тромбоэмболии (ВТЭ) в послеродовом периоде (см. раздел 4.4., подраздел «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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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).

4.3. Противопоказания.

Как и для других КГК, применение препарата Марвелон противопоказано при наличии любого из заболеваний/состояний/факторов риска, перечисленных ниже.

- Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт; или продромальные состояния, в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия, в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие множественных факторов высокого риска развития ВТЭ или АТЭ (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания») или одного серьезного фактора риска, такого как:
  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
  - тяжелая дислипопротеинемия;
  - неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт.ст. и выше).
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе.
- Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»).
- Панкреатит (в т.ч. в анамнезе), связанный с 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 молочной железы (в т.ч. подозрения на них).
- Гиперплазия эндометрия.
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Беременность (в т.ч. предполагаемая).
- Период грудного вскармливания.
- Гиперчувствительность к дезогестрелу и/или этинилэстрадиолу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Возраст до 18 лет (отсутствуют данные по эффективности и безопасности применения комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол у девочек-подростков в возрасте до 18 лет).
- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания» и раздел 4.5.).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

мальабсорбция.

При возникновении любого из заболеваний/состояний/факторов риска на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует провести тщательную оценку ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Марвелон для каждой женщины индивидуально и обсудить это до начала приема препарата:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий (курение, возраст старше 35 лет, наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии или предрасположенность к тромбозам (тромбозы/тромбоэмболии у кого-либо из ближайших родственников (родителей, братьев или сестер) в возрасте менее 50 лет), ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2); дислипопротеинемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные заболевания клапанов сердца; фибрилляция предсердий);
- варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит;
- послеродовый период;
- сахарный диабет без сосудистых нарушений;
- 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 том числе врожденные гипербилирубинемии (при нормальных показателях функций печени).

Особые указания

При наличии любых из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска следует провести тщательную оценку соотношения «польза-риск» применения КГК. Этот вопрос следует обсудить с женщиной еще до начала приема препарата. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или появления первых симптомов состояний/заболеваний или факторов риска женщине следует немедленно обратиться к врачу для решения вопроса о прекращении приема препарата. В этом разделе термин КГК применяется при наличии данных как для пероральных, так и для непероральных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

контрацептивов; термин КОК применяется при наличии данных только для пероральных контрацептивов.

Риск развития ВТЭ и АТЭ

- В ходе эпидемиологических исследований была установлена связь между применением КГК и увеличением риска развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, ТГВ и ТЭЛА. Данные заболевания наблюдаются крайне редко.
- Применение любого КГК связано с повышенным риском развития ВТЭ, проявляющейся как ТГВ и/или ТЭЛА. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения КГК. Повышение риска развития этого осложнения наблюдается и при возобновлении применения КГК после перерыва в 4 недели и более.
- Применение лекарственных препаратов, содержащих в качестве прогестагена левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связано с наименьшим риском развития ВТЭ. Применение низкодозированных КОК, содержащих третье поколение прогестагенов, включая дезогестрел, может увеличить риск развития ВТЭ вдвое. Частота развития ВТЭ в течение 1 года у женщин, принимающих КОК, содержащие дезогестрел, составляет от 9 до 12 случаев, содержащих левоноргестрел – 6-7 случаев на 10000 женщин. У женщин, не применяющих КОК, частота ВТЭ составляет 2 случая на 10000 женщин. Частота развития ВТЭ при применении КОК ниже, чем частота развития этого осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. ВТЭ может привести к летальному исходу в 1-2% случаев.
- Крайне редко на фоне приема КОК тромбоз возникает в других кровеносных сосудах (например, в венах и артериях печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки глаза).
- Симптомы ВТЭ, АТЭ или острого нарушения мозгового кровообращения могут включать в себя следующие состояния: внезапная боль и/или отек нижней конечности; внезапная интенсивная боль в груди, с иррадиацией в левую руку или без нее; внезапная одышка; внезапный кашель; необычная тяжелая и длительная головная боль; внезапная частичная или полная потеря зрения; диплопия; нарушение речи или афазия; головокружение; коллапс с судорожным приступом или без него; слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела; двигательные расстройства; «острый живот».
- Риск развития ВТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:
  - возраст;
  - ожирение (ИМТ >30 кг/м^2);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности – перед началом приема КГК следует проконсультироваться со специалистом);
- длительная иммобилизация, серьезное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическая операция, или обширная травма. В этих случаях следует прекратить прием КОК (как минимум за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины (см. также раздел 4.3.);
- временная иммобилизация, включая авиаперелет длительностью более 4 часов, также является фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин, имеющих другие факторы риска;
- вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

- Риск развития АТЭ возрастает при наличии следующих факторов риска:
  - возраст;
  - курение (риск еще в большей степени увеличивается при интенсивном курении, особенно у женщин старше 35 лет);
  - дислипопротеинемия;
  - ожирение (ИМТ >30 кг/м^2);
  - артериальная гипертензия;
  - мигрень;
  - порок клапанов сердца;
  - фибрилляция предсердий;
  - наличие в семейном анамнезе венозного или артериального тромбоза, или тромбоэмболии у братьев, сестер или родителей в возрасте менее 50 лет (если предполагается наличие наследственной предрасположенности – перед началом приема КГК следует проконсультироваться со специалистом).
- Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.
- Другие состояния/заболевания, при которых наблюдается нарушение кровообращения, включают: сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточную анемию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- Увеличение частоты или интенсивности мигрени (которое может быть продромальным симптомом нарушений мозгового кровообращения) на фоне приема КОК является основанием для немедленного прекращения его приема.
- Биохимические факторы, которые могут указывать на наследственную или приобретенную предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включают резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- При оценке соотношения польза/риск следует учитывать, что терапия данных состояний/заболеваний может снизить связанный с ними риск развития тромбоза.

Опухоли

- Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция (ВПЧ). Эпидемиологические исследования показывают увеличение риска развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ и длительно применяющих КОК (>5 лет), однако до настоящего времени существуют противоречия относительно степени влияния на эти данные различных факторов, в частности, скрининговых обследований шейки матки или особенностей полового поведения женщины (количество половых партнеров и 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 (РМЖ) у женщин, применяющих КОК. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после отмены КОК. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является небольшим по отношению к общему риску развития этого заболевания.
- Связь РМЖ с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, принимающих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимающих КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.
- 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

кровотечениям. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Гепатит С

В ходе клинических исследований некоторых комбинаций лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С увеличение активности АЛТ наблюдалось у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол (см. раздел 4.5.). Например, при применении комбинации лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы значительно чаще наблюдалось у женщин, применяющих этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как КГК. Прием препарата Марвелон должен быть прекращен до начала противовирусной терапии и может быть возобновлен через 2 недели после завершения терапии этими противовирусными препаратами.

Другие состояния

- У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме КОК.
- Экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы наследственной и приобретенной форм ангионевротического отека.
- У многих женщин, принимающих КОК, отмечалось небольшое повышение артериального давления (АД), однако клинически значимое повышение АД 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 АД 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), гестационный герпес, потеря слуха вследствие отосклероза.
- 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

применении препаратов половых гормонов, требует отмены КОК.

- Несмотря на то, что КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, принимающих КОК, как правило, отсутствует. Тем не менее, пациентки с сахарным диабетом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в период 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, находящихся 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 анамнезом жизни женщины (включая семейный анамнез), провести тщательное общемедицинское (включая измерение артериального давления и определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование (с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием мазка из влагалища и шейки матки), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев. Важно обратить внимание женщины на риск развития венозного и артериального тромбоза, в том числе, риск применения препарата Марвелон в сравнении с другими КГК, симптомы и известные факторы риска развития ВТЭ и АТЭ, и что делать в случае подозрения на тромбоз.

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

Снижение эффективности

Эффективность препарата Марвелон может снизиться в случае пропуска приема таблеток, желудочно-кишечных расстройств или приеме сопутствующих препаратов, снижающих концентрацию активного метаболита дезогестрела (этоногестрела) в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), не должны применяться одновременно с препаратом Марвелон из-за риска снижения концентрации этоногестрела и контрацептивной эффективности препарата (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Недостаточный контроль цикла

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. Может потребоваться диагностическое выскабливание полости и цервикального канала матки.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Для определения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих препаратов. Взаимодействие КГК с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» кровотечениям и/или неэффективности пероральных контрацептивов. В литературе описаны следующие взаимодействия.

Печеночный метаболизм: возможно взаимодействие с лекарственными или растительными препаратами – индукторами микросомальных ферментов печени, прежде всего ферментов цитохрома Р450 (CYP), что может привести к увеличенному клиренсу и уменьшению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

концентрации половых гормонов в плазме крови, и соответственно к снижению эффективности КГК, в том числе и комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол. К таким лекарственным препаратам относятся препараты, содержащие фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин; а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин; некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз); растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Индуцирование ферментов может происходить через несколько дней после сопутствующего применения. Максимальное индуцирование ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. Индуцирование может сохраняться в течение 4 недель после отмены терапии препаратами-индукторами.

При совместном применении с гормональными контрацептивами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ (например, нелфинавира) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапина) и/или комбинации с препаратами для лечения вирусного гепатита С (например, боцепревиром, телапревиром) могут увеличить или уменьшить концентрацию в плазме прогестагена включая этоногестрел – активный метаболит дезогестрела, или эстрогена. В некоторых случаях суммарный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Женщинам, которые принимают любой из вышеуказанных лекарственных или растительных препаратов, индуцирующих микросомальные печеночные ферменты, следует сообщить, что эффективность препарата Марвелон может быть снижена. В случае краткосрочной терапии препаратами-индукторами микросомальных печеночных ферментов: в течение всего периода сопутствующего применения и в течение 28 дней после окончания терапии в дополнение к приему комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол следует использовать барьерный метод контрацепции.

Если применение сопутствующего препарата-индуктора продолжается после окончания таблеток в текущей упаковке КГК, то прием КГК из следующей упаковки следует начинать сразу же без обычного 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

При длительной терапии лекарственными препаратами-индукторами целесообразно рассмотреть вопрос о выборе альтернативного метода контрацепции, не подверженного влиянию лекарственных препаратов-индукторов.

Совместное применение сильных (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина) или средних (например, флуконазола, дилтиазема, эритромицина) ингибиторов CYP3A4 может увеличивать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови, в том числе и этоногестрела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Было показано что дозы эторикоксиба от 60 до 120 мг/сутки при совместном применении с КГК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышают концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 - 1,6 раз, соответственно.

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, концентрация лекарственных препаратов в плазме крови может повышаться (например, циклоспорина) или снижаться (например, ламотриджина).

Данные клинических исследований показывают, что этинилэстрадиол подавляет клиренс субстратов изофермента CYP1A2, приводя к небольшому (например, теофиллин) или умеренному (например, тизанидин) увеличению их концентраций в плазме крови.

Одновременный прием комбинации дезогестрел+этинилэстрадиол с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, может увеличивать риск повышения активности АЛТ. Женщины, получающие препарат Марвелон, должны перейти на альтернативный метод контрацепции (только прогестагенами или негормональными методами контрацепции). Прием препарата Марвелон должен быть прекращен до начала проведения противовирусной терапии и может быть возобновлен через 2 недели после завершения терапии комбинацией данных противовирусных препаратов.

Одновременное применение с некоторыми другими комбинациями лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита С, например, содержащими глекапревир/пибрентасвир, может повышать риск увеличения активности АЛТ (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»).

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

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.

Лактация

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

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

4.8. Нежелательные реакции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможно связанные с приемом препарата нежелательные реакции, 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 и молочных желез	Боль в груди, чувствительность молочных желез	Увеличение молочных желез	Выделения из влагалища, выделения из молочных желез
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела		Снижение массы тела

[1] Количество случаев по данным наблюдательных когортных исследований: ≥1/10000 –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

<1/1000 женщин-лет (ЖЛ).

Нежелательные реакции, которые отмечались у женщин при приеме КОК, подробно описаны в разделе 4.4., подразделе «Особые указания», и включают: венозные и артериальные тромбоэмболии, повышение артериального давления, гормонозависимые опухоли (например, опухоли печени, рак молочной железы), ухудшение симптомов наследственной и приобретенной форм ангионевротического отека, хлоазму.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

реакции становятся более регулярными, протекают менее болезненно и сопровождаются менее выраженным кровотечением. Последнее обстоятельство приводит к снижению частоты железодефицитной анемии.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Дезогестрел

Абсорбция

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

Распределение

Этоногестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Только 2-4% от общей концентрации этоногестрела 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.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Этинилэстрадиол

Абсорбция

Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью всасывается. Его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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.

Биотрансформация

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Этинилэстрадиол первоначально метаболизируется в ходе ароматического гидроксилирования с образованием разнообразных гидроксилированных 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.

Элиминация

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается в 2 стадии. Заключительная стадия характеризуется $T_{1/2}$ около 24 часов. В неизмененном 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

крахмал картофельный

повидон К-29/32

стеариновая кислота

кремния диоксид коллоидный

альфа-токоферол

лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Хранить при температуре от 2 до 30 ºС в защищенном от света и влаги месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Н.В. Органон, Нидерланды

N.V. Organon,

Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, the Netherlands

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13.

г. Москва, Россия, 119021

тел.: +7 (495) 411 58 85

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001825)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

16.02.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

02.11.2023

Общая характеристика лекарственного препарата Марвелон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/