

Fachinformation

**Marvelon
ACA Müller ADAG Pharma AG**

1. Bezeichnung des Arzneimittels
MARVELON

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe
Sexualhormone

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Filmtablette enthält:
Desogestrel 0,150 mg,
Ethinylestradiol 0,03 mg.

3.3 Sonstige Bestandteile

Kartoffelstärke, Povidon, Stearinsäure, Hochdisperses Siliciumdioxid, a-Tocopherol (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat.

4. Anwendungsgebiete
Hormonale Kontrazeption

5. Gegenanzeigen

Schwangerschaft; vorausgegangene oder bestehende kardio- oder zerebrovaskuläre Störungen wie z. B. Thrombophlebitis oder thromboembolische Prozesse sowie Zustände, die die Anfälligkeit dafür erhöhen (z. B. Störungen des Gerinnselbildungssystems mit Neigung zur Blutgerinnselbildung, erblicher AT-III-, Protein-C- und/oder Protein-S-Mangel); starke Hypertension; schwere Leberstörungen, idiopathischer Ikterus oder schwerer Pruritus während einer früheren Schwangerschaft oder Östrogen-Gestagen-Behandlung; Stillzeit; Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom; bestehende oder behandelte hormonabhängige Tumoren bzw. Verdacht darauf; Endometriumhyperplasie; Sichelzellenanämie; Fettstoffwechselstörungen, besonders wenn noch andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Störungen vorliegen; Raucherinnen (siehe Warnhinweise); Herpes gestationis in der Anamnese; Otosklerose (mit Verschlechterung des Hörvermögens) in vorangegangenen Schwangerschaften. Patientinnen mit diagnostisch nicht abgeklärten Genitalblutungen und Porphyrie sollten vorsichtshalber von der Anwendung des Präparates ausgeschlossen werden.

Die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist nicht kontraindiziert bei Patientinnen mit vorausgegangener Hepatitis, wenn die Leberfunktionswerte wieder im Normbereich liegen.

Vorsichtsgründe für das sofortige Absetzen: Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnter starker Kopfschmerzen, akute Sehstörungen jeder Art, stärkerer Blutdruckanstieg, erste Anzeichen von Venenentzündungen oder thromboembolischen Prozessen, Cholestase bzw. bei abnormalen Leberfunktionswerten, eingetretene Schwangerschaft. 6 Wochen vor geplanten Operationen und nach Unfällen für die Dauer der Ruhigstellung.

6. Nebenwirkungen

Besonders in den ersten Monaten können Zwischenblutungen auftreten, vereinzelt Kopfschmerzen, Migräne, Hörstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Spannungsgefühl in den Brüsten, Ikterus, Gewichtsschwankungen. Patientinnen mit Herz- und Nierenleiden, Migräne, Epilepsie und Asthma (auch in der Anamnese) müssen besonders überwacht werden, da diese krankhaften Zustände durch eine möglicherweise auftretende Flüssigkeitseinlagerung beeinflusst werden können. Bei Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern können bei dafür besonders empfindlichen Frauen wie in der Schwangerschaft Pigmentierungen (Chloasma) im Gesicht auftreten, die durch intensive Sonnenbestrahlung noch be-

günstigt werden. Frauen, die hierzu neigen, sollen sich deshalb nicht zu starker Sonnenbestrahlung aussetzen.

Bei manchen Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen, können depressive Verstimmungen auftreten. Bei einer Anzahl dieser Frauen kann der Tryptophan-Stoffwechsel gestört sein. In solchen Fällen hat die Verabreichung von Vitamin B₆ therapeutischen Nutzen.

Hormonale Kontrazeptiva können bei dafür anfälligen Frauen den Blutdruck erhöhen, deshalb sollte der Blutdruck regelmäßig überprüft werden. In Einzelfällen wurde das Auftreten von Brustsekretion und -vergrößerung, Hautausschlag, Erythema nodosum, Akne, Alopezie und eine schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen beobachtet.

Bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK) einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens venöser Thromboembolien (VTE; z. B. venöser Thrombosen, Lungenembolien). Zu Unterschieden zwischen verschiedenen KOK in dieser Hinsicht siehe Abschnitt Warnhinweise. Ebenso ist die Einnahme von KOK mit einem erhöhten Risiko arterieller thromboembolischer Krankheiten (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt) verbunden.

Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Bluthochdruck, Störungen der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Krampfaderen, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen) weiter erhöht werden, siehe Warnhinweise. Bei schwerer Varikose müssen die Vorteile eines Östrogen-Gestagen-Präparates gegen die möglichen Risiken abgewogen werden. Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen, sind äußerst selten Leberzelladenome beobachtet worden. Ein Leberzelladenom sollte in Betracht gezogen werden bei unklaren Oberbauchbeschwerden oder Zeichen einer Blutung im Bauchraum. Die mögliche Bildung von Gallensteinen unter östrogenhaltigen Präparaten wird widersprüchlich beurteilt.

Besondere Überwachung erfordern vorausgegangene Lebererkrankungen. Libidoveränderungen unter hormonalen Kontrazeptiva sind beschrieben worden. Östrogenabhängige gynäkologische Beschwerden wie z. B. Uterusmyome können größer werden, eine Endometriose kann sich verstärken. Bestimmte vaginalen Infektionen wie z. B. die Candidiasis kommen häufiger vor. Amenorrhöen nach Absetzen der Therapie sind beschrieben worden.

Das Mammakarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren. Für das Mammakarzinom sind seit langem Risikofaktoren, wie z. B. familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), Nulliparität, Stillkarenz, anovulatorische Zyklen etc., bekannt. Einige davon weisen auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse bei der Mammakarzinomentstehung hin, wobei Geschlechtshormone die Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöhen können. Allerdings sind Geschlechtshormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva verbundenen Risikofaktoren. Epidemiologische Studien, die die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Brustkrebs untersuchten, lassen offen, ob diese Erkrankung bei Frauen bis zum mittleren Lebensalter häufiger bei langdauernder und bereits frühzeitig begonnener Einnahme oraler Kontrazeptiva auftritt. Allerdings ist dies nur einer unter verschiedenen möglichen Risikofaktoren (s. o.).

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die empfängnisverhütende Wirksamkeit dieses Präparates kann durch die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die den biologischen Abbau von Steroidhormonen beschleunigen, z. B. Barbituraten, Rifampicin, Griseofulvin, Phenylbutazon und Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin,

Fachinformation

Marvelon ACA Müller ADAG Pharma AG

Phenytoin, Primidon), beeinträchtigt werden. Auch durch Veränderung der Darmflora infolge gleichzeitiger Einnahme von Antibiotika wie z. B. Ampicillin oder Tetracycline sind erniedrigte Wirkstoffspiegel beobachtet worden, ebenso nach der Einnahme von Aktivkohle. Dabei wurden sowohl erhöhte Raten von Zwischenblutungen als auch einzelne Schwangerschaften registriert.

Der Bedarf an Insulin oder anderen Antidiabetika kann infolge einer Senkung der Glukosetoleranz gesteigert sein.

Weitere Wechselwirkungen:

Während der Anwendung oraler Kontrazeptiva ist die Ausscheidung von Theophyllin oder Coffein vermindert, so dass daraus eine gesteigerte und verlängerte Wirkung von Theophyllin oder Coffein resultieren kann.

8. Warnhinweise

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung solcher Arzneimittel. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Das VTE-Risiko bei Frauen, die ein KOK einnehmen, ist aber immer noch geringer als während einer Schwangerschaft (schätzungsweise 60 VTE-Fälle pro 100.000 Schwangerschaften). In 1 bis 2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Frauen, die KOK mit einem Gestagen wie Desogestrel und Ethinylestradiol, meistens in einer Dosis von 30 Mikrogramm, einnehmen, ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu Frauen aufweisen, die KOK mit Levonorgestrel und weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol anwenden.

Bei Produkten, die Desogestrel oder Gestoden in Kombination mit 30 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten, wurde das relative VTE-Risiko im Vergleich zu KOK, die Levonorgestrel und weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten, auf 1,5 bis 2,0 geschätzt. Die VTE-Inzidenz unter Levonorgestrel-haltigen KOK mit weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol liegt bei ungefähr 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre. Für MARVELON beträgt sie etwa 30 bis 40 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre, also 10 bis 20 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre mehr. Die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist im ersten Jahr einer erstmaligen KOK-Anwendung am größten - dann, wenn das VTE-Risiko bei allen diesen Arzneimitteln am höchsten ist.

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse (siehe Nebenwirkungen) sind begünstigende Faktoren (z. B. Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen sowie Herzkrankungen, erhebliches Übergewicht, Störungen der Blutgerinnung) bei der Anwenderin sowie venöse thromboembolische Ereignisse, die bei nahen Verwandten im jüngeren Alter auftraten, sorgfältig zu ermitteln und in die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels einzubeziehen.

Bei Raucherinnen, die hormonhaltige Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, an zum Teil schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu. Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft einnehmen. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollen andere Verhütungsmethoden angewendet werden, insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Alle diese Informationen sollten bei der Verschreibung von Marvelon berücksichtigt und in die Beratung über die Wahl der Methode zur Empfängnisverhütung einbezogen werden.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

bisher nicht bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Täglich 1 Tablette.

Vor der Anwendung soll eine gründliche allgemeinärztliche (u. a. Messung des Blutdrucks, Körpergewicht, Untersuchung des Harns auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs) durchgeführt werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen und vor allem eine Schwangerschaft ausschließen zu können. Während der Anwendung empfehlen sich entsprechende Kontrollen in Abständen, die ein Jahr nicht überschreiten sollen.

Die Einnahme von täglich 1 Tablette wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Menstruation) begonnen, auch dann, wenn zuvor ein anderes Präparat genommen wurde.

Wenn die 21 Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird eine Pause von 7 Tagen eingelegt, in der es zu einer Entzugsblutung kommt.

Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d. h. am gleichen Wochentag, fängt man mit der nächsten MARVELON-Packung an usw.

11. Art und Dauer der Anwendung

Marvelon-Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

Anwendung nach Entbindung oder Abort

Im Anschluss an eine Entbindung (oder Fehlgeburt) sollte MARVELON normalerweise frühestens nach dem ersten biphasischen Zyklus angewendet werden.

Die Phase nach einer Entbindung oder Fehlgeburt bis zur ersten Spontanblutung ist häufig anovulatorisch und der sich danach anschließende Zyklus infolge einer vorzeitigen Ovulation oft verkürzt. Falls bereits mit dem Einsetzen der ersten Blutung MARVELON eingenommen wird, besteht in den ersten zwei Wochen u. U. kein sicherer Konzeptionsschutz, weil es möglicherweise nicht mehr gelingt, diese Ovulation zu unterdrücken.

Erfordern medizinische Gründe einen sofortigen sicheren Konzeptionsschutz, ist daher mit der Einnahme von MARVELON ausnahmsweise bis zum 12. (jedoch nicht vor dem 7.) Tag post partum bzw. bis zum 5. Tag post abortum zu beginnen.

Unregelmäßige Einnahme

Wenn die Einnahme einer MARVELON-Tablette zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 36 Stunden zur letzten Tablette ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Dennoch soll die Anwendung aus der angebrochenen Packung fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Die vergessenen Tabletten sind dabei auszulassen und auch anschließend nicht mehr einzunehmen. Zusätzlich empfehlen sich während dieser Zeit andere, nicht hormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode).

Verhalten bei Erbrechen, Darmaffektionen und anderen, die Sicherheit herabsetzenden Umständen

Die Einnahme aus der angebrochenen Packung sollte in jedem Fall fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Handelt es sich um ein kurzdauerndes Ereignis, sind in dem betreffenden Zyklus zusätzlich andere, nicht hormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) anzuwenden. Hält der die Wirksamkeit des Präparates herabsetzende Zustand längere Zeit an, ist die hormonale Schwangerschaftsverhütung ungeeignet.

Fachinformation

**Marvelon
ACA Müller ADAG Pharma AG**

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Desogestrel ist sehr gering. Wenn z. B. von Kindern mehrere Filmtabletten gleichzeitig eingenommen werden, sind toxische Symptome deshalb nicht zu erwarten. Symptome, die eventuell in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen, bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Eine spezifische Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich; falls nötig, eine unterstützende Behandlung.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Unter der kontinuierlichen Einnahme von MARVELON über 21 Tage wird die Ovulation gehemmt, das Endometrium proliferiert und sekretorisch umgewandelt. Auch der Zervixschleim wird in seiner Konsistenz verändert, wodurch eine Spermienaszension verhindert wird.

Die niedrigste tägliche Dosis von Desogestrel für die vollkommene Ovulationshemmung beträgt 0,06 mg. Die volle Transformationsdosis beträgt 2,5 mg/Zyklus.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

entfällt

13.3 Pharmakokinetik

Die biologische Halbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt 39 bis 42 Stunden. Ethinylestradiol wird zu ca. 40 % mit dem Harn und zu ca. 60 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei der täglichen Gabe von Desogestrel baut sich innerhalb von 7 Tagen ein Gestagenplateau (Steady state) auf, vergleichbar dem physiologischen Anstieg des Progesterons im unbehandelten natürlichen Zyklus. Die Halbwertszeit des 3-Ketodesogestrels beträgt ca. 21 Stunden. Ca. 50 % werden renal ausgeschieden, ca. 35 % mit dem Stuhl.

13.4 Bioverfügbarkeit

Ethinylestradiol wird sehr rasch und nahezu vollständig resorbiert und der maximale Plasmaspiegel bereits nach ca. 4 Stunden erreicht.

Auch Desogestrel wird rasch und vollständig resorbiert und erreicht innerhalb von 2 bis 3 Stunden nach der Applikation den maximalen Plasmaspiegel in Form des 3-Keto-desogestrels, von dem die Hauptwirkung ausgeht.

14. Sonstige Hinweise

Vor Beginn der Einnahme sollte eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Tritt unter der Anwendung von MARVELON eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von MARVELON ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Bei jungen Mädchen, deren Zyklus noch nicht stabil ist, sollte die Notwendigkeit der Verordnung besonders sorgfältig geprüft werden.

Eine ärztliche Untersuchung von Brust und Unterleibsorganen in halbjährlichen Abständen wird empfohlen.

15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

entfällt

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

nicht erforderlich

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

21	Tabletten(N 1)
3 x 21	Tabletten(N 3)
6 x 21	Tabletten

18. Stand der Information

Mai 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

ACA Müller ADAG Pharma AG
Gewerbestr. 10
78244 Gottmadingen
Tel.: (07731) 917033
Fax: (07731) 917035