

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Marynarka 0,075 mg/0,020 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá biela tableta obsahuje 0,075 mg gestodénu a 0,020 mg etinylestradiolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 59,12 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Okrúhle, biele tablety s priemerom približne 5,7 mm. Biela tableta má na jednej strane vyrazené „C“ a na druhej strane „34“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní Marynarky sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Marynarky porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania: perorálne použitie.

Ako užívať Marynarku

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, podľa potreby s malým množstvom tekutiny, v poradí naznačenom na blistri. Jedna tableta denne sa užíva 21 dní. Užívanie z ďalšieho balenia sa začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet. Počas tejto doby dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Toto krvácanie sa zvyčajne začne na 2. až 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním Marynarky

- *Ak sa v predchádzajúcom mesiaci hormonálna antikoncepcia nepoužívala*
Užívanie tabliet sa má začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň menštruačného krvácania ženy). Z začať možno i na 2. - 5. deň, ale v tom prípade sa počas prvých siedmich dní prvého cyklu odporúča navyše použiť bariérovú metódu antikoncepcie.
- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia -combined oral contraceptive – COC, vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')*

Používateľka má začať užívať Marynarku deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predchádzajúcej perorálnej antikoncepcie, alebo najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania tabliet bez obsahu hormónov jej predchádzajúcej perorálnej antikoncepcie. Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast, žena má začať užívať Marynarku najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- *Prechod z prípravkov obsahujúcich len gestagén (tablety, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén alebo vnútromaternicové teliesko uvoľňujúce len gestagén IUS).*
Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Marynarky kedykoľvek. Prvá tableta má byť užitá deň po ktorejkoľvek tablete obsahujúcej iba gestagén. Pri prechode z implantátu alebo IUS sa má Marynarka začať užívať v deň jeho odstránenia. Pri prechode z injekcie sa má Marynarka začať užívať v deň, kedy sa má aplikovať ďalšia injekcia. V každom z týchto prípadov sa žene odporúča, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.
- *Po potrate v prvom trimestri*
Žena môže začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.
- *Po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*
Pre dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Žene treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, musí byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie vylúčiť gravidita alebo používateľka musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Postup pri vynechaní tabliet

Vynechanie tablety s oneskorením o **menej ako 12 hodín**, neznižuje antikoncepčnú ochranu. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Vynechanie tablety s oneskorením o **viac ako 12 hodín**, môže znížiť antikoncepčnú ochranu. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. užívanie tabliet sa nemá nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní
2. na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité sedemdnové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- *1. týždeň*
Užívateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.
- *2. týždeň*
Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena

užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak nie, alebo ak vynechala viac ako jednu tabletu, má žena v nasledujúcich 7 dňoch použiť bariérovú metódu napr. kondóm.

- **3. týždeň**

Vzhľadom na nastávajúci interval bez užívania tabliet je bezprostredné riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. V prípade dodržiavania jedného z nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, má žena zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše bariérovú metódu počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho blistra potom musí začať okamžite po využití predchádzajúceho, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Žene sa môže tiež odporučiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného balenia. Potom sa má dodržať interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a následne pokračuje v užívaní tabliet z ďalšieho balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracanie, hnačka) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa prijať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, nová (nahradená tableta) sa má užiť čo najskôr, ako je to možné. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od obvyklej doby užívania tabliet.

Ak uplynulo viac ako 12 hodín možno aplikovať postup ako je uvedený v časti 4.2, odsek „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce narušiť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť tabletu (y) z ďalšieho blistra.

Ako posunúť alebo oddialiť krvácanie z vysadenia

Na oddialenie menštruácie, má žena pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho balenia Marynarky bez prestávky. Oddiaľovať menštruáciu možno až do využitia druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom sedemdnovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Marynarky.

Ak si žena praje presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (combined hormonal contraceptives - CHC) sa nemá užívať v nasledujúcich podmienkach.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - Venózne tromboembólie - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis - DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism - PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálneho tromboembólie (ATE)
 - Arteriálne tromboembólie - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálneho tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulum).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálneho tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.

- existujúca alebo v minulosti sa vyskytujúca pankreatitída spojená so závažnou hypertriglyceridémiou
- diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- existujúce alebo v minulosti sa vyskytujúce závažné ochorenie pečene, až do návratu pečenej funkcie na referenčné hodnoty,
- existujúce nádory pečene (benígne alebo maligne) alebo ich výskyt v anamnéze,
- vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou,
- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie Marynarky je kontraindikované pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekov obsahujúcich glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Marynarky sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí či sa má ukončiť užívanie Marynarky.

V prípade podozrenia alebo potvrdenia vzniku VTE alebo ATE, užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie CHC má byť prerušené. V prípade začatia antikoagulačnej liečby, sa má iniciovať adekvátna alternatívna antikoncepcia kvôli teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ostatné lieky, ako je Marynarka, môžu toto riziko zvyšovať dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako ten s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri užívaní Marynarky, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

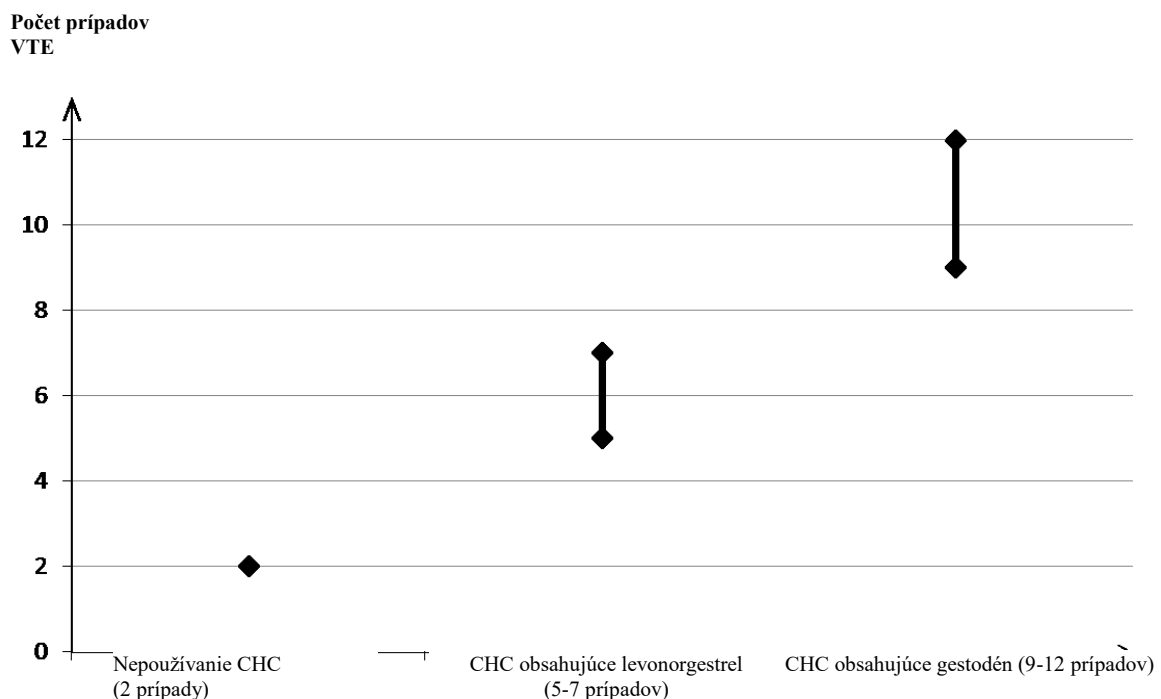
U približne 2 z 10 000 žien, ktoré používajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u jednotlivých žien môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu gestodén, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných cievach, napr. v pečeneových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadoch) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Marynarka je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizik považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz. Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Marynarky nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom novej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šesťnedeľa (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,

- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory vzniku ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrálnych udalostí u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Marnarka je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Positívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudníku, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- dyskomfort vyžarujúci do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, tráviacich problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Nádory

Rakovina krčka maternice

V niektorých epidemiologických štúdiách u dlhodobých užívateľiek COC bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice, stále však nie je jasné, do akej miery môže byť toto zistenie ovplyvnené dôsledkom sexuálneho správania a ďalších faktorov, ako je ľudský papilloma vírus (HPV).

Rakovina prsníka

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania výskytu rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u používateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

Rakovina pečene

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne a malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Ostatné stavy

U žien s hypertriglyceridémiou alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Ak sa však v priebehu užívania COC rozvinie klinicky závažná hypertenzia je opodstatnené, ak lekár COC vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene,

porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu. Preto musia byť diabeticky starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie (pozri časť 4.5 interakcie), Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Môže sa objaviť chloazma, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*.

Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nemajú podávať počas užívania Marynarky kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a zníženia klinických účinkov Marynarky (viz bod 4.5).

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému. .

Marynarka obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Marynarky má sa vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Marynarky v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť perorálnej antikoncepcie sa môže znížiť napr. ak sa vynechá užitie tablety, v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

Pri užívaní ktoréhokoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zväžiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto musia užívateľky Marynarky prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Marynarku možno znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Vplyv iných liekov na Marynarku

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

Látky zvyšujúce klírens COC (znižujúce účinnosť COC indukciou enzýmov) napríklad:

barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV infekciu ritonavir, nevirapin a efavirenz, a možno tiež felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie:

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie

Pri súbežnom užívaní spoločne s COC mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy vrátane kombinácie s HCV inhibítormi, môže zvýšiť či znížiť koncentráciu estrogénu alebo gestagénov. Účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Preto sa majú preštudovať informácie o prípravku k súbežnej liečbe HIV/HCV, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo inhibítormi nenukleozidovej reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Účinok Marynarky na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Podľa toho sa môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie zvýšiť (napr. cyklosporín) alebo znížiť (napr. lamotrigín).

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečňových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Marynarka nie je indikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak v priebehu užívania Marynarky dôjde ku gravidite, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali kombinované perorálne kontraceptíva pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC, neúmyselne užívaných v ranej gravidite.

Pri opätovnom začatí používania Marynarky treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2. a 4.4).

Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Počas užívania sa malé množstvo kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov môže vylučovať do materského mlieka a bolo hlásené niekoľko nežiaducich reakcií na dieťa, vrátane žltacky a zväčšenia prsníkov. Toto množstvo môže mať vplyv na dieťa. Z tohto dôvodu sa užívanie COC všeobecne neodporúča, až kým matka neprestane úplne dieťa dojčiť.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Marynarka nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien užívajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky ($>1/10$) sú nepravidelné krvácanie, nevoľnosť, zvýšená telesná hmotnosť, citlivosť prsníkov a bolesť hlavy. Vyskytujú sa obvykle na začiatku liečby a sú prechodné.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, nervozita			chorea	
Poruchy oka	intolerancia kontaktných šošoviek, poruchy zraku				
Poruchy ucha a labyrintu			otoskleróza		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie	cholelitiáza	pankreatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné		chloazma		
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperlipidémia			
Poruchy ciev	migréna	hypertenzia	venózna a arteriálna tromboembólia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zvýšená telesná hmotnosť, retencia tekutín				
Poruchy imunitného systému			Lupus erythematosus		Exacerbácia symptómov hereditárneho a získaného angioedému
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	nepravidelné krvácanie, amenorrhoea, hypomenorrhoea, citlivosť prsníkov		zmeny vaginálneho sekrétu		
Psychické poruchy	zmeny libida, depresia, podráždenosť				

Nasledujúce závažné nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené u žien užívajúcich COC, pozri časť 4.3 a 4.4.

- Venózna tromboembólia, tj. hlbokých žíl dolných končatín alebo panvová venózna trombóza a pľúcna embólia.

- Arteriálne tromboembolické poruchy.
- Nádory pečene.
- Poruchy kože a podkožia: chloasma.

U používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9. Predávkovanie

Nie sú žiadne hlásenia o vážnych škodlivých účinkoch predávkovania. Vyskytnúť sa môžu tieto príznaky: nevoľnosť, vracanie, a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonálne kontraceptíva na systémové použitie; gestagény a estrogény, fixná kombinácia

ATC kód: G03AA10

Celkový Pearl index (tehotenstvo v dôsledku zlyhania metódy + tehotenstvo z dôvodu zlyhania pacienta) pre etinylestradiol/gestodén 20/75 µg je 0,31 (horný limit 95% CI 0,59). Pearl index pre zlyhanie metódy je 0,16 (horný limit 95% CI 0,36).

Antikoncepcný účinok COC je založený na spolupôsobení rôznych faktorov, z nich inhibícia ovulácie a zmeny endometria sa považujú za najdôležitejšie.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Gestodén

Absorpcia

Perorálne podaný gestodén sa rýchlo a úplne absorbuje.

Po jednorazovom podaní sa maximálna koncentrácia v sére 4 ng/ml dosiahne približne do 1 hodiny. Biologická dostupnosť je približne 99 %.

Distribúcia

Gestodén sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Iba 1-2% z celkovej sérovej koncentrácie látky sú prítomné vo forme voľného steroidu, 50-70% sa špecificky viaže na SHBG. Zvýšenie hladiny SHBG indukované etinylestradiolom ovplyvňuje podiel gestodénu,

viazaného na sérové proteíny a výsledkom je potom zvýšenie SHBG viazanej frakcie a pokles albumínom viazanej frakcie. Zdanlivý distribučný objem gestodénu je 0,7 l/kg.

Biotransformácia

Gestodén sa úplne metabolizuje známou cestou steroidného metabolizmu. Rýchlosť metabolického klírensu zo séra je 0,8 ml/min/kg. So súčasne podaným etinylestradiolom sa nezistili žiadne priame interakcie.

Eliminácia

Sérová hladina gestodénu klesá v dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom asi 12-15 hodín. Gestodén sa nevylučuje v nezmenenej forme. Metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere asi 6:4. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetika gestodénu je ovplyvnená hladinou SHBG v sére, ktorá je súbežne podaným etinylestradiolom dvojnásobne zvýšená. Pri každodennom užívaní stúpne sérová hladina gestodénu asi štyrikrát, pričom rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu.

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol sérovej koncentrácie - asi 80 pg/ml - sa dosiahne počas 1-2 hodín.

Absolútna biologická dostupnosť vyplývajúca z pre-systémovej konjugácii a first-pass efektu je približne 60 %.

Distribúcia

V priebehu kojenia 0,02% dennej materskej dávky prechádza do materského mlieka.

Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98,5 %) a indukuje zvýšenie sérovej koncentrácie SHBG. Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné vo voľnej forme, ako aj vo forme glukuronátov a sulfátov. Rýchlosť metabolického klírensu je asi 5 ml/min/kg.

Eliminácia

Sérová hladina etinylestradiolu klesá v dvoch dispozičných fázach, terminálna fáza je charakterizovaná polčasom 24 hodín. Nezmenený etinylestradiol sa nevylučuje, ale jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Ustálený stav sa dosiahne po 3-4 dňoch a sérové hladiny etinylestradiolu sú 30-40 % vyššie ako v jednorazovej dávke.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Etinylestradiol a gestodén nie sú genotoxické. Štúdie karcinogenity so samostatným etinylestradiolom alebo v kombinácii s najrôznejšími gestagénmi nepreukazujú žiadne konkrétne karcinogénne riziko pre ženy pri užívaní podľa indikácii pre antikoncepciu.

Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast niektorých hormón-dependentných tkanív a nádorov.

Štúdie reprodukčnej toxicity na fertilitu, vývoj plodu alebo reprodukčnú schopnosť so samostatným etinylestradiolom alebo v kombináciách s gestagénmi nepreukázali nežiadúce účinky pre ľudí ak sú používané podľa doporučení.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
povidón K-30
stearát horečnatý
draselná soľ polakrilínu.

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný až ľahko nepriehľadný PVC/PVDC/Al blister.

Veľkosti balenia:

1x21 obalených tabliet
3x21 obalených tabliet
6x21 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Laboratorios León Farma, S.A.
Pol. Ind. Navatejera; C/La Vallina s/n
24008-León
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0025/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. októbra 2017

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/05470-Z1A

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023