

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Varenelle, 3 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki różowe (tabletki zawierające substancje czynne)

Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 44 mg

Tabletki białe (tabletki placebo)

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza 89,5 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki zawierające substancje czynne: różowe, okrągłe tabletki powlekane.

Tabletki placebo: białe, okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzję o przepisaniu produktu Varenelle należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu Varenelle, w porównaniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak przyjmować produkt Varenelle

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze popijając w razie konieczności niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek odbywa się w sposób ciągły. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie po 2–3 dniach od rozpoczęcia

stosowania tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może ono nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu Varenelle

- Jeżeli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).
- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (czyli złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Varenelle najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Varenelle zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, iniekcja, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety stosujące minitabletkę mogą rozpocząć stosowanie produktu w dowolnym dniu cyklu (kobiety stosujące implant lub system domaciczny mogą rozpocząć stosowanie produktu w dniu ich usunięcia, a kobiety stosujące iniekcje – w dniu planowanej kolejnej iniekcji). Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek, należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak wcześniej doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli pominięto tabletkę z ostatniego rzędu blistra, należy to zignorować, ponieważ są to tabletki placebo. Niemniej jednak, należy je usunąć z blistra, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Następujące informacje odnoszą się tylko do przypadku pominięcia zastosowania tabletek zawierających substancje czynne (tabletek od 1. do 3. rzędu w blistrze):

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie uległa zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajniki następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W oparciu o przedstawione informacje w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji:

- **Tydzień 1**

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto, przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu minęło od okresu przyjmowania tabletek placebo, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- **Tydzień 2**

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- **Tydzień 3**

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przyjmowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano prawidłowe dawkowanie. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji, oraz że przez 7 kolejnych dni powinna także stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze aż do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne. Należy wyrzucić 7 tabletek z ostatniego rzędu (tabletki placebo). Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego blistra zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.

2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego blistra. Następnie kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek placebo z ostatniego rzędu przez okres do 7 dni, wliczając te, w których pominięła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli w okresie stosowania tabletek placebo po pominięciu dawek nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę zajście w ciążę.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki), może dojść do zmniejszenia wchłaniania produktu. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpiły wymioty, należy jak najszybciej zażyć kolejną (dodatkową) tabletkę zawierającą substancję czynną. W miarę możliwości nową tabletkę należy przyjąć w okresie do 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletki. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin od przyjęcia tabletki, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie życzy sobie zmiany schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego blistra.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć tabletki placebo i bezpośrednio przystąpić do stosowania tabletek produktu Varenelle z kolejnego opakowania. Czas opóźnienia krwawienia można wydłużyć, przyjmując kolejne tabletki, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego w ten sposób cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Następnie, po okresie stosowania tabletek placebo, należy wznowić przyjmowanie produktu Varenelle.

Kobietom, które zamierzają przesunąć krwawienie z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższego okresu przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Varenelle jest wskazany tylko po rozpoczęciu miesiączkowania. Dane epidemiologiczne ponad 2000 nastoletnich kobiet w wieku poniżej 18 lat nie wskazują na to, że bezpieczeństwo i skuteczność w tej młodej grupie wiekowej różni się od znanego dla kobiet w wieku powyżej 18 lat.

Pacjentki w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Varenelle nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Varenelle jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Varenelle jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką niewydolnością nerek lub ostrą

niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)
- Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne albo w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Zaburzenia krążenia mózgowego – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczeniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Jednoczesne stosowanie produktu Varenelle jest przeciwwskazane z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir, dazabuwir lub z produktami leczniczymi

zawierającymi glekaprewir, pibrentaswir oraz sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

- Aktualne lub przebyte guzy wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Podejrzenie obecności lub obecność nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką możliwość stosowania produktu Varenelle.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu Varenelle.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt Varenelle może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzję o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej należy podjąć wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem Varenelle, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

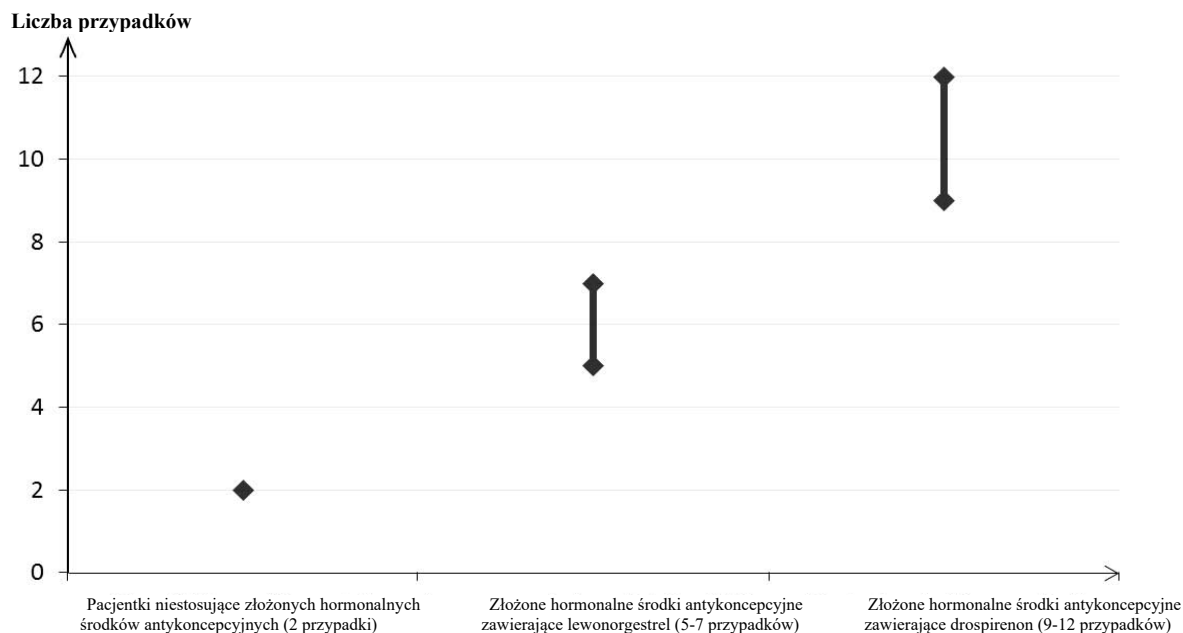
¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być przyczyną zgonu w 1%–2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w obrębie innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu Varenelle jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [ang. body mass index, BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli

	występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu Varenelle nie przetrwano odpowiednio wcześnie.
Obciążony wywiad rodzinny (występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych w wystąpieniu lub progresji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym (patrz punkt 4.6. „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk kończyny dolnej i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w kończynie dolnej;
- ból lub tkliwość w kończynie dolnej, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo kończynie dolnej; czerwona lub przebarwiona skóra kończyny dolnej.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionej duszności lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularna akcja serca.

Niektóre z tych objawów (np. „duszność”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako stany występujące częściej lub mniej poważne (np. zakażenia układu oddechowego). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub zaburzeń krążenia mózgowego (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być przyczyną zgonu.

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub zaburzeń krążenia mózgowego u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu Varenelle jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły tytoni, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Obciążony wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka

stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	antykonieczny kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie zaburzenia krążenia mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zaburzeń krążenia mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrtwienie lub osłabienie twarzy, kończyn górnych lub dolnych, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności w mówieniu lub rozumieniu;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisku, ciężaru, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- przyspieszona lub nieregularna akcja serca.

- Przyjmowanie doustnych antykoagulantów (pochodnych kumaryny)

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej, trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, w tym zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie

ukończyły 40 lat, wzrost liczby rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych środków.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia ciężkiego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Inne zaburzenia

Progesteragenowy składnik produktu Varenelle jest substancją o działaniu antagonistycznym wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Tym niemniej, w jednym badaniu klinicznym dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, stwierdzono niewielkie, nieznamienne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Z tego względu zaleca się sprawdzić stężenie potasu w surowicy krwi podczas pierwszego cyklu przyjmowania u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu w surowicy krwi przed rozpoczęciem stosowania w górnej części zakresu wartości referencyjnych. Dotyczy to szczególnie osób przyjmujących równocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas. Patrz również punkt 4.5.

U kobiet z hipertrójglicerydemią lub obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicerydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwyżki ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół

hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczk cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Tym niemniej, należy starannie kontrolować stan pacjentek z cukrzycą, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki nasilenia padaczki, choroby Leśniowskiego i Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Badanie lekarskie /konsultacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu Varenelle należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4).

Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu Varenelle w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjenta i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstość oraz charakter badań należy dobrać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, uwzględniając różnice osobnicze.

Należy wyjaśnić kobiecie, że złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia tabletki zawierającej substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego odpowiadającego około 3 cyklom.

Jeżeli krwawienia międzymiesiączkowe utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle miesięczne, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować wyłyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w okresie pozbawionym hormonów nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę, jest niewielkie. Tym niemniej, jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie pierwszego przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Substancje pomocnicze

Każda różowa tabletki tego produktu zawiera 44 mg laktozy w tabletkce, każda biała tabletki zawiera 89,5 mg laktozy. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Varenelle zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi produktów leczniczych przepisywanych do jednoczesnego stosowania.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Varenelle

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisywano w literaturze.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.:

barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarmazepina, topiramata oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenon (3mg/dobę) + etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksylu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- Wpływ produktu Varenelle na działanie innych produktów leczniczych

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny) jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych produktów leczniczych szlakiem cytochromu P450 jest niewielkie.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego pacjentki, które stosują Varenelle muszą stosować inne metody zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii tymi skojarzeniami leków przeciwwirusowych. Varenelle może być ponownie zastosowany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia tymi skojarzeniami leków przeciwwirusowych.

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak, nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem Varenelle oraz antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Inne rodzaje interakcji

- Wyniki badań laboratoryjnych

Steroidowe środki antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osocze białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon wywołuje zwiększenie aktywności reninowej osocza i zwiększenie stężenia aldosteronu dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu Varenelle nie jest wskazane u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Varenelle, powinna bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono wzrostu ryzyka

wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne we wczesnej ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Varenelle u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by przesądzać o stwierdzeniu ujemnego wpływu tego produktu na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak istotnych danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Varenelle, należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Dlatego na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Cięższe działania niepożądane występujące u osób stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania złożonego produktu Varenelle zgłoszono następujące działania niepożądane:

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstości występowania przedstawiono w oparciu o wyniki badań klinicznych.

Układ / narząd	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza Zakażenie wirusem opryszczki	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne	Astma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt	

Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Zaburzenia snu	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		Skurcze dodatkowe Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Zatorowość płucna Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Migrena Żyłaki	Tętnicze zaburzenia zakrzepowo- zatorowe Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności Wymioty Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit Biegunka Zaparcia Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy Łysienie Wyprysk Świąd Wysypka Suchość skóry Łojotok Choroba skóry	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Ból szyi Ból kończyn Kurcze mięśniowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Ból piersi Powiększenie piersi Tkliwość piersi Bolesne miesiączkowanie Krwotok z dróg rodnych	Nowotwór piersi Dysplazja włóknisto- torbielowata piersi Mlekitok Torbiel jajnika Uderzenia gorąca Zaburzenia miesiączkowania	

		Brak miesiączki Krwotok miesiączkowy Kandydoza pochwy Zapalenie pochwy Upławy Zaburzenia sromu i pochwy Suchość pochwy Ból w obrębie miednicy Podejrzany wynik rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou Zmniejszenie libido	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk Osłabienie Ból Nadmierne pragnienie Wzmożone pocenie się	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

W celu opisanego określonej reakcji zastosowano najbardziej odpowiedni termin klasyfikacji MedDRA oraz synonimy i stany powiązane.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijającego ataku niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Omówiono je szerzej w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących poważnych działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z wywołaniem lub nasileniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczki cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa:

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu Varenelle.

Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawami przedawkowania mogą być: nudności, wymioty, krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,11 (górną dwustronna 95% granica ufności: 0,60)

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (górną dwustronna 95% granica ufności: 0,91).

Działanie antykoncepcyjne produktu Varenelle jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszymi są hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Produkt Varenelle jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen – drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie antymineralokortykosteroidowe. Natomiast nie ma właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz antyglukokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem niewielkiego działania antymineralokortykosteroidowego produktu Varenelle wywołanego przez właściwości antymineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy, wynoszące 38 ng/ml, osiągane jest po około 1–2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76% do 85%.

Spżycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym następuje zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 31 godzin.

Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami. Nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Jedynie 3%–5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie aktywności SHBG indukowane etynyloestradiolem pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Po podaniu doustnym drospirenon jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity produktu leczniczego we krwi to: postać kwasowa drospirenonu, powstająca na skutek otwarcia się pierścienia laktonowego i siarczan 4,5-dihydro-drospirenonu, uzyskiwany poprzez redukcję i następnie sulfatację. Drospirenon podlega metabolizmowi oksydacyjnemu katalizowanemu przez CYP4A4. In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Klirens drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2–1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania środka maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym, wynoszące około 70 ng/ml, występuje po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek).

Specjalne grupy pacjentów

Działanie w przypadku niewydolności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CL_{cr} , wynoszący 50–80 ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30\text{--}50$ ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu pozostawało bez wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Działanie w przypadku niewydolności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawki pojedynczej stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic stężenia potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych wynika, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa i Pugh'a).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu lub etynyloestradiolu pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i pochodzącymi z Japonii.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia układowego. U około 25% badanych osób następowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu. W pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach. W fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Około 98,5% etynyloestradiolu podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę i indukuje zwiększenie stężenia SHBG i globuliny wiążącej kortykoidy. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych,

występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 5 ml/min/kg.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej w znaczącym stopniu. Etynyloestradiol jest wydalany w postaci metabolitów w moczu i w żółci, w stosunku 4:6, z okresem półtrwania wynoszącym około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania środka. Kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działania farmakologiczne. W analizie toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt. Uznaje się, że działanie jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w produkcie Varenelle odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów. Tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki zawierające substancje czynne (tabletki różowe):

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K 30
Kroskarmeloza sodowa
Polisorbat 80
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II 85F34610 Pink:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Tabletki placebo (tabletki białe):

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian
Laktoza
Powidon

Otoczka Opadry II 85F18422 White:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, przez którą wyciska się tabletkę.

Rodzaje opakowań:

1 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek zawierających substancje czynne i 7 tabletek placebo)
2 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek zawierających substancje czynne i 7 tabletek placebo)
3 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek zawierających substancje czynne i 7 tabletek placebo)
6 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek zawierających substancje czynne i 7 tabletek placebo)
13 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek zawierających substancje czynne i 7 tabletek placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16446

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

08.02.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09.2022