

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varena 0,03 mg/3 mg 28 comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Comprimate galbene (comprimatele active):

Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,03 mg și drospirenonă 3 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat 62 mg

Comprimate albe (comprimate inactive):

Comprimatele nu conțin substanțe active.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Lactoză 89,5mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate active: Comprimate filmate rotunde de culoare galbenă.

Comprimate placebo: Comprimate filmate rotunde, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Varena 0,03 mg/3 mg 28 trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Varena 0,03 mg/3 mg 28 comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate CHC (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cum se utilizează Varena 0,03 mg/3 mg 28

Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, dacă este necesar cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Administrarea comprimatelor este continuă. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 28 zile consecutiv. Fiecare ambalaj ulterior se începe în ziua succesivă administrării ultimului comprimat din ambalajul precedent. Sângerarea de întrerupere apare, de obicei, la 2-3 zile după inițierea administrării comprimatelor placebo (din ultimul rând) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următorului ambalaj.

Cum se începe tratamentul cu Varena 0,03 mg/3 mg 28

- În cazul în care nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună)

Administrarea comprimatelor trebuie inițiată din prima zi a ciclului menstrual (adică prima zi de sângerare menstruală).

- În cazul în care se trece de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal, platură transdermic)

Femeia trebuie să înceapă administrarea Varena 0,03 mg/3 mg 28 preferabil în ziua următoare după administrarea ultimului comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțe active) din COC utilizat anterior, dar nu mai târziu de ziua următoare intervalului obișnuit în care nu s-au administrat comprimate sau în care s-au administrat comprimate placebo, din cadrul tratamentului anterior cu COC. În cazul în care femeia a utilizat inel vaginal sau platură transderm, administrarea Varena 0,03 mg/3 mg 28 trebuie să înceapă, de preferat, în ziua îndepărtării acestora, dar nu mai târziu de data când ar fi trebuit să se efectueze următoarea aplicare.

- În cazul în care se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progestativ (comprimat care conține numai progestativ, soluții injectabile, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin (DIU) cu eliberare de progestativ.

Femeia poate să treacă oricând de la administrarea unui comprimat care conține numai progestativ (de la un implant sau un DIU în ziua în care acesta este îndepărtat sau de la administrarea unei forme injectabile în ziua în care este programată următoarea injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă utilizarea unor metode suplimentare de contracepție, în primele 7 zile de la începerea administrării comprimatului.

- După avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe imediat administrarea Varena 0,03 mg/3 mg 28. Atunci când se procedează în acest mod, pacienta nu trebuie să utilizeze metode suplimentare de contracepție.

- După naștere sau un avort în al doilea trimestru de sarcină

Se recomandă pacientelor să înceapă administrarea din ziua a 21-a până în a 28-a de la naștere sau de la un avort în trimestrul al doilea de sarcină. Când se începe administrarea mai târziu, pacientelor trebuie să li se recomande utilizarea suplimentară a unei metode tip barieră, în primele 7 zile. Cu toate acestea, dacă a avut loc un contact sexual, trebuie exclusă prezența unei sarcini, înainte de a începe tratamentul actual cu comprimate contraceptive orale combinate sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual.

Pentru femeile care alăptează vezi pct. 4.6.

Abordare terapeutică în cazul omiterii contraceptivelor orale

Comprimatele placebo din ultimul rând al blisterului pot fi trecute cu vederea. Cu toate acestea, ele trebuie eliminate pentru a se evita prelungirea neintenționată a intervalului cu comprimate placebo.

Următoarea recomandare se referă numai la comprimatele active omise (rândurile 1-3 de pe blister).

Dacă au trecut **mai puțin de 12 ore** de când femeia trebuia să utilizeze comprimatul, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să utilizeze comprimatul de îndată ce își aduce aminte, iar următoarele comprimate trebuie administrate la ora obișnuită.

Dacă au trecut **mai mult de 12 ore** de când femeia trebuia să utilizeze un comprimat, protecția contraceptivă poate fi redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

1. administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată pentru mai mult de 7 zile consecutive.
2. pentru a realiza supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor.

În concordanță cu aceste recomandări, în practica zilnică se recomandă următoarele măsuri:

- **Săptămâna 1**

Femeia trebuie să utilizeze ultimul comprimat filmat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate filmate în același timp. Ulterior, va continua administrarea comprimatelor filmate la ora obișnuită. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o metodă contraceptivă tip barieră, cum este prezervativul. Dacă în cele 7 zile precedente a avut loc un contact sexual, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe comprimate și cu cât omiterea este mai aproape de perioada în care se administrează comprimate placebo.

- **Săptămâna 2**

Femeia trebuie să utilizeze ultimul comprimat filmat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate filmate în același timp. Ulterior, va continua administrarea comprimatelor filmate la ora obișnuită. Presupunând că femeia a luat comprimatele în mod corect în primele 7 zile care preced primul comprimat omis, nu este necesară utilizarea unor metode contraceptive suplimentare. Cu toate acestea, dacă a omis mai mult de un comprimat, pacienta trebuie sfătuită să utilizeze metode suplimentare de contracepție, timp de 7 zile.

- **Săptămâna 3**

Riscul reducerii eficacității este iminent, din cauza perioadei succesive de administrare a comprimatelor placebo. Cu toate acestea, prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor, reducerea protecției contraceptive poate fi încă prevenită. Prin respectarea oricăreia dintre următoarele două opțiuni, nu mai este necesară utilizarea unor măsuri contraceptive suplimentare, cu condiția ca în cele 7 zile anterioare omiterii primului comprimat, femeia să fi luat toate comprimatele în mod corect. Dacă nu este cazul, femeia trebuie să urmeze prima dintre aceste două opțiuni și, de asemenea, să utilizeze metode suplimentare de contracepție, pentru următoarele 7 zile.

1. Pacienta trebuie să utilizeze ultimul comprimat filmat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate filmate în același timp. Ulterior, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită, până când sunt utilizate toate comprimatele active. Cele 7 comprimate placebo de pe ultimul rând trebuie aruncate. Următorul blister trebuie început imediat. Este puțin probabil ca femeia să prezinte o sângerare de întrerupere înainte de terminarea comprimatelor active din al doilea ambalaj, dar poate prezenta pete sau sângeri intermenstruale neregulate, în zilele de administrare a comprimatelor.
2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor active din blisterul utilizat în acel moment. Ulterior, ea trebuie să utilizeze comprimatele placebo din ultimul rând, timp de cel mult 7 zile, incluzând zilele în care a omis comprimate și, apoi, să continue cu următorul ambalaj cu blistere.

Dacă femeia a omis să ia comprimate și nu a prezentat sângerare de întrerupere în timpul perioadei de administrare a comprimatelor placebo, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Recomandări în caz de tulburări gastro-intestinale

În cazul unor tulburări gastro-intestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția poate să nu fie completă și sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare. Dacă vărsăturile apar într-un interval de 3-4 ore după administrarea comprimatului activ, trebuie luat un nou comprimat (de rezervă), cât mai curând posibil. Dacă este posibil, noul comprimat trebuie administrat într-un interval de până la 12 ore de la ora obișnuită de administrare a comprimatelor. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, se aplică recomandările privind comprimatele omise, descrise la pct. 4.2 "Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise". Dacă femeia nu dorește să-și modifice schema normală de administrare a comprimatelor, trebuie să utilizeze un comprimat(e) suplimentar(e) dintr-un alt blister.

Cum se amână apariția unei sângerări menstruale

Pentru a întârzia apariția sângerării menstruale, administrarea trebuie continuată cu blister Varena 0,03 mg/3 mg 28 dintr-o altă cutie fără a mai utiliza comprimatele placebo din ambalajul utilizat în acel moment. Amânarea se poate face cât timp dorește, până la terminarea comprimatelor active din al doilea blister. În acest timp, femeia poate prezenta sângerări intermenstruale neregulate sau pete. Ulterior, este reluată administrarea obișnuită de Varena 0,03 mg/3 mg 28, după perioada în care se administrează comprimate placebo.

Pentru a schimba data începerii sângerării menstruale în altă zi a săptămânii, diferită de cea obișnuită, femeia poate fi sfătuită să reducă perioada următoare de administrare a comprimatelor placebo cu numărul de zile dorit. Cu cât este mai scurtă această perioadă, cu atât este mai mare riscul ca femeia să nu prezinte sângerare de întrerupere și va prezenta sângerări intermenstruale neregulate și pete în timpul administrării blisterului următor (așa cum se întâmplă când se întârzie apariția sângerării menstruale).

Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Varena este indicat doar după debutul menarhei. Pe baza datelor epidemiologice colectate de la peste 2000 de femei adolescente cu vârsta sub 18 ani, nu există date care să indice că siguranța și eficacitatea la acest grup de vârstă tânără este diferită de cea cunoscută la femeile cu vârsta peste 18 ani.

Pacienți vârstnici

Varena nu este indicat după menopauză.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Varena este contraindicat la femeile cu boală hepatică severă. Vezi de asemenea pct. 4.3 și 5.2.

Pacienți cu insuficiență renală

Varena este contraindicat la femeile cu insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Vezi de asemenea pct. 4.3 și 5.2.

Mod de administrare

Calea de administrare: administrare orală.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. În cazul în care oricare dintre aceste tulburări apare pentru prima dată în timpul utilizării contraceptivelor hormonale combinate, medicamentul trebuie întrerupt imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratat cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])

- Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S
- Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”)
- Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”)
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic).
 - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale.
 - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
 - diabetul zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiunea arterială severă
 - dislipoproteinemie severă
- Boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât testele funcției hepatice nu au revenit la valori normale
- Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută
- Administrarea concomitentă cu medicamentele care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5)
- Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente
- Tumori maligne diagnosticate sau suspectate, dependente de hormoni sexuali (de exemplu tumori ale organelor genitale sau ale sânilor)
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.
- Hipersensitivitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Varena 0,03 mg/3 mg 28.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Varena 0,03 mg/3 mg 28.

Utilizarea CHC trebuie întreruptă în caz de tromboembolism venos sau arterial suspectat sau confirmat. Dacă se inițiază terapie anticoagulantă, se impune inițierea unei metode alternative adecvate de contracepție din cauza teratogenicității terapiei anticoagulante (cumarinice).

Tulburări circulatorii

Riscul de tromboembolism venos (TEV)

Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt**

asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Alte medicamente, cum este Varena 0,03 mg/3 mg 28, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu Varena 0,03 mg/3 mg 28, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.

Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

Se estimează¹ că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține drospirenonă, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6² femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

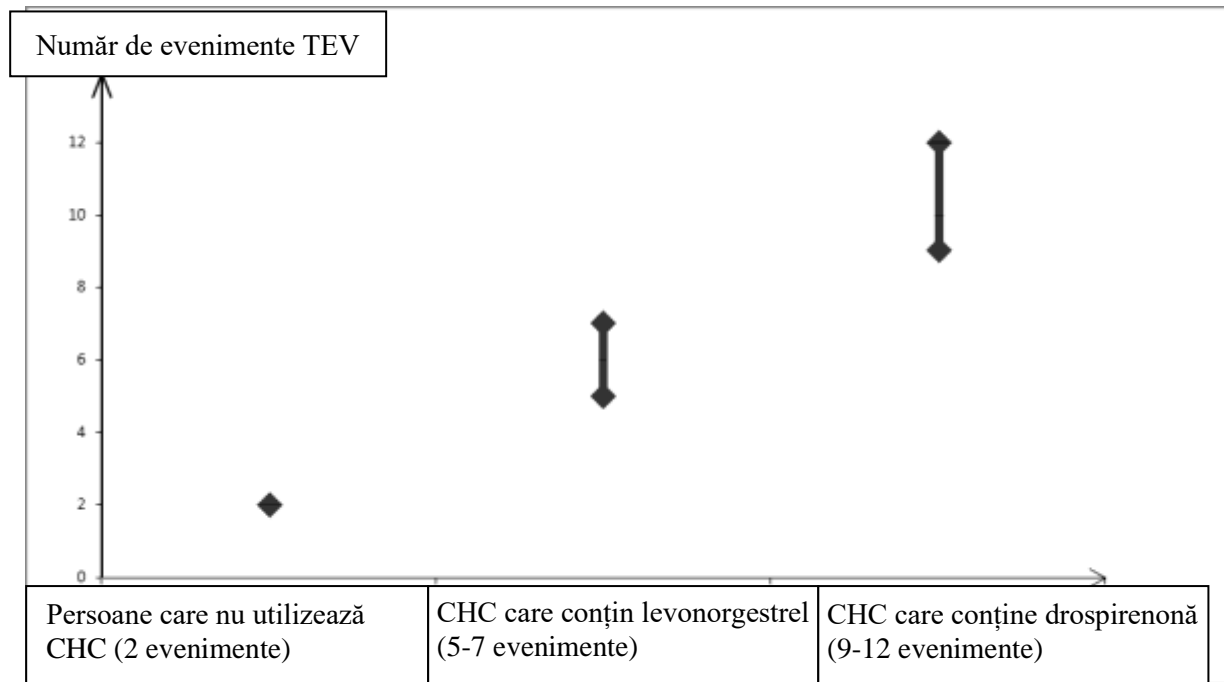
În ambele cazuri, numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

¹ Aceste incidențe au fost estimate din totalitatea datelor din studii epidemiologice, utilizând nivelurile de risc relativ pentru diferite medicamente, comparate cu CHC care conțin levonorgestrel.

² Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6

Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an



Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

Varena 0,03 mg/3 mg 28 este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3)

Tabel: Factori de risc de TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/pilulei/inelului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Varena 0,03 mg/3 mg 28.
Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc	
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului,
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și decolorare ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încețoșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Varena 0,03 mg/3 mg 28 este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc de TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC.

30 kg/m ²)	Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

Simptome de TEA

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea cunoștinței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Tumori

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm cervical la femeile care utilizează COC timp îndelungat (> 5 ani), dar persistă o controversă cu privire la gradul în care această constatare este atribuibilă unor factori care ridică problema diagnosticului diferențial, cum sunt comportamentul sexual și altor factori, cum este papilomavirusul uman (HPV).

O meta-analiză din 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de neoplasm mamar diagnosticat, la femeile care utilizează contraceptive orale combinate în mod curent. Riscul crescut dispare treptat, în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, la femeile care utilizează în mod curent sau au utilizat recent contraceptive orale combinate, numărul crescut de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat este mic în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Modalitatea observată de creștere a riscului se poate datora unui diagnostic precoce al neoplasmului mamar la femeile care utilizează contraceptive orale combinate, efectelor biologice ale contraceptivelor orale combinate sau unei asocieri a ambelor cauze. Neoplasmul mamar diagnosticat la femeile care au utilizat vreodată contraceptive orale combinate tinde să fie mai puțin avansat din punct de vedere clinic, în comparație cu cazurile de neoplasm diagnosticat la femeile care nu au utilizat niciodată contraceptive orale combinate.

În cazuri rare, la femeile care utilizează contraceptive orale combinate s-au raportat de tumori hepatice benigne și mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol. La femeile care utilizează contraceptive orale combinate, o tumoră hepatică trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial atunci când apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

Riscul de neoplasm endometrial și ovarian este redus atunci când se utilizează contraceptive orale combinate cu doze mai mari (50 μg etinilestradiol). Rămâne de confirmat dacă această situație este valabilă, de asemenea, în cazul contraceptivelor orale combinate cu doze mai mici.

Alte afecțiuni

Componenta progestogenă a acestui medicament este un antagonist de aldosteron cu proprietăți de economisire a potasiului. În cele mai multe cazuri, nu se prevăd creșteri ale valorilor potasiului. Cu toate acestea, în timpul administrării de drospirenonă, la unele paciente cu insuficiență renală ușoară sau moderată și care utilizau concomitent medicamente care economisesc potasiu, s-au produs creșteri ușoare, dar nesemnificative, ale kaliemiei. În consecință, se recomandă verificarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului în timpul primului ciclu de tratament, la pacientele care prezintă înaintea tratamentului insuficiență renală și valori ale kaliemiei la limita superioară a intervalului de referință, și, în special, în timpul utilizării concomitente de medicamente care economisesc potasiu. Vezi, de asemenea, pct. 4.5.

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării COC.

Cu toate că s-au raportat creșteri ușoare ale tensiunii arteriale la femeile care utilizează contraceptive orale combinate, creșterile de tensiune arterială relevante clinic sunt rare. Numai în aceste cazuri rare se justifică întreruperea imediată a utilizării contraceptivelor orale combinate. Dacă, în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate, în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale crescute constant sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea contraceptivelor orale combinate trebuie întreruptă. Atunci când se consideră necesar, utilizarea contraceptivelor orale combinate poate fi reluată, dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

S-a raportat că următoarele afecțiuni pot să apară sau se pot agrava atât în timpul sarcinii, cât și al utilizării contraceptivelor orale combinate, dar nu există o dovadă clară privind asocierea cu utilizarea contraceptivelor orale combinate: icter și/sau prurit în relație cu colestaza; litiază biliară; porfirie;

lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului în relație cu otoscleroza.

La femeile cu edem angioeurotic ereditar exogen, estrogenii pot induce sau exacerba simptomele de edem angioeurotic.

Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când markerii funcțiilor hepatice revin la valori normale. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC.

Cu toate că COC pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării schemei terapeutice la pacientele cu diabet zaharat, care utilizează doze mici de COC (care conțin < 0,05 mg etinilestradiol). Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție, în special în prima fază a utilizării COC.

În timpul utilizării COC au fost raportate agravări ale epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerative. Stări depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Ocazional poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție pentru cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete, în timpul administrării

Examene medicale/consult medical

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Varena 0,03 mg/3 mg 28, trebuie efectuată o anamneză completă (inclusiv antecedentele heredo-colaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Varena 0,03 mg/3 mg 28 comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

Eficacitate redusă

Eficacitatea COC poate fi redusă, de exemplu, în cazul omiterii comprimatelor (vezi pct. 4.2), tulburărilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.2) sau tratamentului medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

Control redus al ciclului menstrual

Similar tuturor COC, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale), în special în cursul primelor luni de utilizare. În consecință, evaluarea medicală a oricăror sângerări menstruale neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare, de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri regulate anterioare, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența malignității sau a sarcinii. Acestea pot include și chiuretajul biopsic.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în timpul intervalului fără administrare de hormoni. Dacă COC au fost utilizate conform recomandărilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă COC nu au fost administrate în conformitate cu aceste recomandări, înainte ca prima sângerare de întrerupere să fie absentă sau dacă sunt absente două sângerări de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea contraceptivelor orale combinate.

Excipienți

Fiecare comprimat galben al acestui medicament conține 62 mg lactoză pe comprimat, fiecare comprimat alb conține 89,5 mg. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Pentru identificarea interacțiunilor posibile, trebuie consultate informațiile privind prescrierea altor medicamente administrate concomitent.

- Efectele altor medicamente asupra Varena 0,03 mg/3 mg 28

Pot apare interacțiuni cu medicamente care induc enzimele microzomale, care pot duce la creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și care pot determina sângerări de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv. În literatura de specialitate au fost raportate următoarele interacțiuni.

Controlul interacțiunilor

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. În general, inducția enzimatică maximă este observată în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea administrării medicamentului, inducția enzimatică se poate menține aproximativ 4 săptămâni.

Tratamentul pe termen scurt

Femeile care urmează un tratament cu medicamente inductoare ale enzimelor hepatice trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră sau o altă metodă contraceptivă suplimentar administrării COC. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată perioada administrării concomitente a tratamentului medicamentos și încă 28 zile după întreruperea utilizării acestuia.

Dacă tratamentul medicamentos depășește perioada de administrare a comprimatelor din blisterul de COC, administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat după acesta, fără a mai păstra intervalul obișnuit fără comprimate.

Tratamentul pe termen lung

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament pe termen lung cu substanțe active cu efect inductor asupra enzimelor hepatice se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive, nonhormonale, sigure.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

Substanțe active care determină creșterea clearance-ului COC (eficacitate a COC redusă prin inducție enzimatică), de exemplu:

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicamentele împotriva infecției cu HIV ritonavir, nevirapină și efavirenz și, de asemenea, posibil: felbamat, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramat și preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Substanțe active care au efecte variabile asupra clearance-ului COC:

Dacă sunt administrate concomitent cu COC, multe asocieri de inhibitori ai proteazei HIV și inhibitori

non-nucleozidici ai revers transcriptazei, inclusiv asocieri cu inhibitori VHC, pot determina creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale estrogenului sau ale progestativelor. În unele cazuri, efectul net al acestor modificări poate fi relevant din punct de vedere clinic.

Ca urmare, trebuie consultate informațiile de prescriere ale medicamentelor administrate concomitent pentru tratarea HIV/HVC, pentru a identifica interacțiunile posibile și orice recomandări legate de acestea. Dacă există vreun dubiu, femeile la care se administrează tratament cu inhibitori ai proteazei sau cu inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară de barieră.

Substanțe care scad clearance-ul COC (inhibitori enzimatici):

Relevanța clinică a interacțiunilor cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice ale estrogenului sau de progestogenului sau ambele.

Într-un studiu cu doze multiple, în care s-a administrat combinația drospirenonă (3 mg pe zi)/etinilestradiol (0,02 mg pe zi), administrarea în asociere cu un inhibitor puternic al CYP3A4 ketoconazol timp de 10 zile a crescut ASC (0-24 ore) de 2,7 ori pentru drospirenonă și, respectiv, de 1,4 ori pentru etinilestradiol.

Etoricoxib în doză de 60 mg până la 120 mg pe zi s-a dovedit a crește concentrațiile plasmatice ale etinilestradiol de 1,4 ori până la 1,6 ori, respectiv atunci când au fost administrate în asociere cu un contraceptiv hormonal combinat care conține 0,035 mg etinilestradiol.

- Efectele Varena 0,03 mg/3 mg 28 asupra altor medicamente

COC pot afecta metabolizarea altor substanțe active. În consecință, concentrațiile plasmatice și tisulare pot fie să crească (de exemplu ciclosporina), fie să scadă (de exemplu lamotrigina).

Pe baza studiilor *in vivo* privind interacțiunile, efectuate la voluntare, utilizând omeprazol, simvastatină și midazolam ca substrat marker, este improbabilă interacțiunea drospirenonei, în doză de 3 mg, cu metabolizarea altor substanțe active.

Datele clinice sugerează că etinilestradiol inhibă clearance-ul substraturilor CYP1A2, ceea ce determină o creștere ușoară (de exemplu, teofilina) sau moderată (de exemplu, tizanidina) a concentrației lor plasmatice.

- Interacțiuni farmacodinamice

În timpul studiilor clinice cu pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, Creșterile valorilor transaminazelor (ALT) mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum ar fi contraceptivele hormonale combinate (CHC). În plus, de asemenea, la pacienții tratați cu glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, au fost observate creșteri ale ALT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3).

Prin urmare, înaintea începerii regimului cu această combinație de medicamente, utilizatorii produsului Varena 0,03 mg/3 mg 28 trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, metode contraceptive numai cu progestagen sau metode non-hormonale). Tratamentul cu Varena 0,03 mg/3 mg 28 poate fi reluat la 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu acest regim de combinație de medicamente.

La pacientele fără insuficiență renală, utilizarea concomitentă a drospirenonei și inhibitorilor ECA sau a AINS nu a demonstrat un efect semnificativ asupra potasiului seric. Cu toate acestea, nu s-a studiat utilizarea concomitentă a Varena 0,03 mg/3 mg 28 cu antagoniștii aldosteronului sau cu diureticele care economisesc potasiu. În acest caz, în timpul primului ciclu de tratament, trebuie măsurată kaliemia. Vezi, de asemenea, pct 4.4.

- Alte forme de interacțiune

Investigații diagnostice

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției ficatului, tiroidei, corticosuprarenaliene și renale, concentrațiile plasmatică ale proteinelor (transportoare), de exemplu globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului carbohidraților, parametrii coagulării și ai fibrinolizei. În general, modificările se mențin în limitele valorilor normale. Drospirenona determină o creștere a activității reninei plasmatică și aldosteronului plasmatic, din cauza activității sale antimineralocorticoide, slabe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Varena 0,03 mg/3 mg 28 nu este indicat în timpul sarcinii.

Dacă în timpul utilizării Varena 0,03 mg/3 mg 28, este diagnosticată o sarcină, trebuie întreruptă imediat administrarea medicamentului. Studii epidemiologice extinse nu au evidențiat niciun risc crescut de defecte la naștere la copii născuți din mame care au utilizat contraceptive orale combinate înaintea sarcinii și nici un efect teratogen în cazul în care contraceptivele orale combinate au fost administrate, în mod inadecvat, în timpul sarcinii.

Studiile la animale au demonstrat reacții adverse în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date obținute la animale, reacțiile adverse datorate acțiunii hormonale a compușilor activi nu pot fi excluse. Cu toate acestea, experiența generală cu contraceptive orale combinate utilizate în timpul sarcinii nu a furnizat dovezi privind reacțiile adverse prezente la om.

Datele disponibile cu privire la utilizarea Varena 0,03 mg/3 mg 28 în timpul sarcinii sunt prea limitate pentru a permite stabilirea unor concluzii cu privire la efectele negative ale Varena 0,03 mg/3 mg 28 asupra sarcinii, sănătății fătului sau nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Varena 0,03 mg/3 mg 28 în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de contraceptivele orale combinate, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. În consecință, în general, utilizarea contraceptivelor orale combinate nu trebuie recomandată, până când mama care alăptează a înțărcat complet copilul. În timpul utilizării contraceptivelor orale combinate, cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții acestora pot fi excretați în laptele matern. Aceste cantități pot afecta copilul.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La femeile care utilizează contraceptive orale combinate nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru reacțiile adverse grave la utilizatoarele COC vezi de asemenea pct. 4.4.

În timpul utilizării Varena 0,03 mg/3 mg 28 s-au raportat următoarele reacții adverse la medicament.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse		
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	$\geq 1/100$ și $< 1/10$	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate Astm bronșic
Tulburări psihice	Dispoziție depresivă	Libido crescut Libido scăzut	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		
Tulburări acustice și vestibulare			Hipoacuzie
Tulburări vasculare	Migrene	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Tromboembolism arterial (TEA) Tromboembolism venos (TEV)
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături Diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee Eczemă Prurit Alopecie	Eritem nodos Eritem polimorf
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Tulburări menstruale Sângerări inter-menstruale Durere la nivelul sânelor Sensibilitate la nivelul sânelor Secreții vaginale Candidoză vulvovaginală	Mărirea sânelor Infecții vaginale	Secreții mamare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Retenție de fluide Creșteri în greutate, Scăderi în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

La femeile care utilizează contraceptive orale combinate s-au raportat următoarele reacții adverse grave, care sunt prezentate la pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”:

- Tulburări tromboembolice venoase

- Tulburări tromboembolice arteriale
- Hipertensiune arterială
- Tumori hepatice
- Debutul sau agravarea afecțiunilor, pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de contraceptive orale combinate: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic;
- Cloasmă
- Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale
- La femeile cu edem angioneurotic exogen ereditar, estrogenii pot induce sau exacerba simptomele edemului angioneurotic.

Frecvența diagnosticării neoplasmului mamar este foarte ușor crescută la femeile care utilizează contraceptive orale combinate. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul mai mare de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat este mic, în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea contraceptivelor orale combinate. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

Interacțiuni

Pot apare sângerări intermenstruale și/sau scădere a eficacității protecției contraceptive din cauza interacțiunilor altor medicamente (inductori enzimatici) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu s-au raportat cazuri de supradozaj cu Varena 0,03 mg/3 mg 28. Pe baza experienței generale cu contraceptive orale combinate, simptomele care pot să apară în cazul administrării unei supradoze de comprimate active sunt: greață, vărsături și sângerări. Sângerarea poate să apară chiar la fete înainte de menarhă dacă ele iau accidental acest medicament. Nu există antidoturi și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică (ATC): Progestogeni și estrogeni, combinații fixe. Codul ATC: G03AA12.

Indice Pearl pentru eșecul metodei: 0,09 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,32).

Indice Pearl general (eșecul metodei + eșecul pacientei): 0,57 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,90).

Efectul contraceptiv al Varena 0,03 mg/3 mg 28 se bazează pe interacțiunea unor factori variați, dintre care cei mai importanți sunt considerați a fi inhibarea ovulației și modificările endometrialului.

Varena 0,03 mg/3 mg 28 este un contraceptiv oral combinat, care conține etinilestradiol și progestogenul drospirenona. De asemenea, la doze terapeutice, drospirenona are proprietăți antiandrogenice și antimineralocorticoide slabe. Nu are activitate estrogenică, glucocorticoidă și antiglucocorticoidă. Aceasta conferă drospirenonei un profil farmacologic foarte asemănător celui al hormonului natural, progesteron.

Din studiile clinice, există indicații privind faptul că proprietățile antimineralocorticoide slabe ale Varena 0,03 mg/3 mg 28 determină un efect antimineralocorticoid slab.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Drospirenona

Absorbție

Drospirenona administrată oral se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrația plasmatică maximă a substanței active, de aproximativ 38 ng/ml, este atinsă la aproximativ 1-2 ore de la ingestia unei singure doze. Biodisponibilitatea este cuprinsă între 76 și 85%.

Ingestia concomitentă de alimente nu are influență asupra biodisponibilității drospirenonei.

Distribuție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatiche ale drospirenonei scad, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 31 de ore. Drospirenona se leagă de albumina serică și nu se leagă de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) sau de CBG (globulina de legare a cortizolului). Numai 3-5% din concentrația plasmatică totală a substanței active este reprezentată de steroizi liberi. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, nu influențează legarea drospirenonei de proteinele plasmatiche. Volumul mediu aparent de distribuție al drospirenonei este $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizare

După administrarea orală, drospirenona este metabolizată în proporție mare. În plasmă, principalii metaboliți sunt: forma acidă a drospirenonei, format prin reducerea și sulfatarea ulterioară. Drospirenona este supusă, de asemenea, metabolizării oxidative catalizate de CYP3A4. *In vitro*, drospirenona este capabilă să inhibe slab până la moderat izoenzimele citocromului P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4.

Eliminare

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în ser este de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenona este excretată numai în cantitate minimă sub formă nemodificată. Metaboliții drospirenonei sunt excretați în materiile fecale și în urină, cu un raport de excreție de aproximativ 1,2 până la 1,4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, în cazul excreției metaboliților prin urină și materii fecale, este de aproximativ 40 de ore.

Condiții la starea de echilibru

În timpul unui ciclu de tratament, concentrațiile plasmatiche maxime ale drospirenonei la starea de echilibru sunt de aproximativ 70 ng/ml și sunt atinse după aproximativ 8 zile de tratament. Concentrațiile plasmatiche ale drospirenonei au fost cumulate printr-un factor de aproximativ 3, ca o consecință a raportului dintre timpul terminal de înjumătățire plasmatică și intervalul de dozare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

La femeile cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei, Cl_{cr} , 50-80 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale drospirenonei la starea de echilibru, au fost comparabile cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatiche ale drospirenonei au fost în medie cu 37% mai mari la femeile cu insuficiență renală moderată (Cl_{cr} 30-50 ml/min) comparativ cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. De asemenea, tratamentul cu drospirenonă a fost bine tolerat la femeile cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu drospirenonă nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra kaliemiei.

Insuficiența hepatică

Într-un studiu clinic cu doză unică, clearance-ul oral (Cl/F) a fost redus cu aproximativ 50% la voluntare cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu cel al voluntarelor cu funcție hepatică normală. Scăderea clearance-ului drospirenonei observată la voluntare cu insuficiență hepatică moderată nu determină nicio diferență aparentă în ceea ce privește concentrațiile plasmatiche de potasiu. Chiar și în prezența diabetului zaharat și a tratamentului concomitent cu spironolactonă (doi factori care pot predispuce pacienta la hiperkaliemie), nu s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatiche de potasiu peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Se poate concluziona că drospirenona este bine tolerată de către pacientele cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B).

Grupe etnice

Nu s-au observat diferențe semnificative în farmacocinetica drospirenonei sau etinilestradiolului între femeile japoneze și cauziene.

Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul administrat oral se absoarbe rapid și aproape complet. După administrarea a 30 μ g, se ating concentrații plasmatiche maxime de 100 pg/ml la 1-2 ore, după administrare. Etinilestradiol suferă un efect extensiv la prima trecere, care arată o mare variație inter-individuală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 45%.

Distribuție

Etinilestradiol are un volum aparent de distribuție a 5 l/kg și se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de aproximativ 98%. Etinilestradiol induce sinteza la nivel hepatic a SHBG. În timpul tratamentului cu 30 μ g de etinilestradiol concentrația plasmatică a SHBG scade de la 70 la aproximativ 350 nmol/l.

Etinilestradiolul trece în cantități mici în laptele de la sân (0,02% din doză).

Metabolizare

Etinilestradiolul este supus metabolizării semnificative la nivelul primului pasaj intestinal și hepatic. Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează o varietate mare de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți sub formă de metaboliți liberi și metaboliți conjugați cu glucuronide și sulfați. Rata clearance-ului metabolic al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/minut și kg.

In vitro, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2, precum și un inhibitor, pe baza mecanismului enzimatic, al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2.

Eliminare

Etinilestradiolul nu este excretat sub formă nemodificată în cantitate semnificativă. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați într-un raport urină:bilă de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică al excreției metaboliților este de aproximativ 20 de ore.

Condiții la starea de echilibru

Condițiile stării de echilibru sunt atinse în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului de tratament și concentrațiile plasmatice de etinilestradiol se cumulează cu un factor de aproximativ 1,4 până la 2,1.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animalele de laborator, efectele drospirenonei și etinilestradiolului au fost apropiate de cele asociate cu acțiunea farmacologică cunoscută. În mod particular, studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au revelat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale, care sunt considerate specifice speciei. La feteșii de șobolani, dar nu și la cei de maimuțe, la expuneri superioare celor ale persoanelor care utilizează Varena 0,03 mg/3 mg 28, s-au observat efecte asupra diferențierii sexuale .

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimate active (comprimate galbene):

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Crospovidonă
Povidonă
Polisorbat 80
Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E 172)

Placebo (comprimate albe)

Nucleul comprimatului:

Lactoză
Povidonă
Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al.

Dimensiuni ambalaj:

1 x 28 comprimate filmate (21 comprimate active și 7 placebo)

2 x 28 comprimate filmate (21 comprimate active și 7 placebo)

3 x 28 comprimate filmate (21 comprimate active și 7 placebo)

6 x 28 comprimate filmate (21 comprimate active și 7 placebo)

13 x 28 comprimate filmate (21 comprimate active și 7 placebo)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1.D01YE64, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7804/2015/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației : Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024