

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vibin, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki żółte (tabletki zawierające substancje czynne):

Każda tabletki powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 62 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki białe (tabletki placebo):

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 89,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki zawierające substancje czynne: Żółte, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5,7 mm.

Tabletki placebo: Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Vibin powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Vibin w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Vibin

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 nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Vibin

- 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 produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

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

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletki, iniekcje, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety stosujące minitabletkę mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dowolnym dniu cyklu (kobiety stosujące implant lub system domaciczny mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego 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 metody antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. 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 produktu 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 krótszy jest odstęp czasu między ich pominięciem, a okresem 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 produktów antykoncepcyjnych. Jednakże, 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 śródcykliczne.

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 leczniczego. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancje czynne wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć nową (dodatkową) tabletkę. 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 leczniczego Vibin 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 śródcykliczne lub plamienie. Następnie, po okresie stosowania tabletek placebo, należy wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Vibin.

Kobietom, które zamierzają przesunąć termin wystąpienia krwawienia 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 śródcykliczne lub plamienie (podobnie jak w przypadku opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Vibin jest wskazany do stosowania wyłącznie u pacjentek po pierwszej miesiączce. Dane epidemiologiczne zebrane od ponad 2000 nastoletnich pacjentek w wieku poniżej 18 lat nie wskazują na różnice dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej w porównaniu z kobietami w wieku powyżej 18 lat.

Pacjentki w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Vibin nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Vibin jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

W przypadku występowania poniższych zaburzeń nie należy stosować złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 aktywowane 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).
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism*, ATE):
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych - 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) 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.
- 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.
- Produkt leczniczy Vibin jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Vibin.

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

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, stosowanie złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych należy przerwać.

W przypadku rozpoczęcia stosowania produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, należy zastosować alternatywną metodę antykoncepcji, ze względu na działanie teratogenne przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).

Zaburzenia krążenia

• Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów leczniczych, takich jak produkt leczniczy Vibin może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem.** Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Vibin, 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 produkty 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 produktów 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).

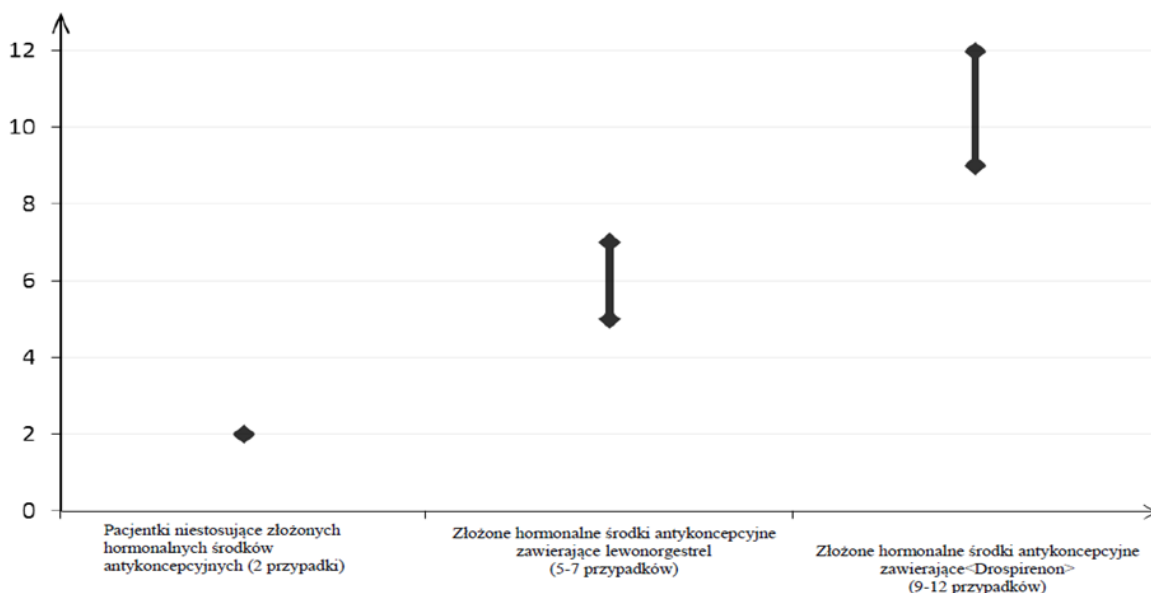
Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku

Liczba przypadków



Wyniki badań epidemiologicznych pokazują, że ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych dla doustnego produktu antykoncepcyjnego zawierającego drospirenon jest wyższe niż dla doustnego produktu antykoncepcyjnego zawierającego lewonorgestrel (nazywane produktami leczniczymi drugiej generacji) i może być podobne do ryzyka dla doustnego produktu antykoncepcyjnego zawierającego połączenie desogestrel + gestoden (nazywane produktami leczniczymi trzeciej generacji).

W badaniach epidemiologicznych wykazano również, że stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienności).

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

U pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Stosowanie produktu leczniczego Vibin jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (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	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego 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 leczniczego Vibin nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
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.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych 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 produktu 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-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 powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym (w celu uzyskania informacji na temat „Ciąży i laktacji” patrz punkt 4.6).

Objawy żylną 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 produkty antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich mogą obejmować:

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

Objawy zatorowości płucnej mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu

lecniczego Vibin 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 tętnicznej (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 produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne produkty 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.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych 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 produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-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 produkty antykoncepcyjne.

Objawy incydentu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- 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 serca (ang. *myocardial infarction*, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, 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, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

• Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie złożonych doustnych produktów 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 produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu 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 produkt 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 produkty antykoncepcyjne, działania biologicznego złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych produktów leczniczych.

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty 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 produkty antykoncepcyjne należy uwzględniać nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów 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 produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Zwiększenie aktywności ALT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir z lub bez rybawiryny, znacznie częściej obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy (ALT) wyższe niż 5-krotne ponad górną granicę normy (GGN) u kobiet stosujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (CHCs). Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności ALT u kobiet stosujących produkty

zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

- **Inne zaburzenia**

Składową progestagenową produktu leczniczego Vibin jest substancja 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, nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Wydalanie potasu może ulec zmniejszeniu u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego w pobliżu górnej granicy normy, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych oszczędzających potas. W podobnych przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.5.

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu 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 produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów 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 produktów antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych produktów 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.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

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

Wprawdzie złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne produkty 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 produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki nasilenia depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

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 produktów antykoncepcyjnych.

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.

Vibin zawiera laktozę

Każda żółta tabletką tego produktu leczniczego zawiera 62 mg laktozy, każda biała tabletką zawiera 89,5 mg laktozy. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Badanie lekarskie, konsultacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Vibin należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi 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 leczniczego Vibin w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

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

Zaburzenia cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może

być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego o długości odpowiadającej około 3 cyklom.

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

U niektórych kobiet w okresie stosowania tabletek placebo nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny produkt 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 produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

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.

- Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir, z lub bez rybawiryiny, lub glekaprewir z pibrentaswirem może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego pacjentka przyjmująca produkt leczniczy Vibin musi zmienić metodę antykoncepcji na alternatywną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego tymi produktami. Produkt leczniczy Vibin można zastosować ponownie po 2 tygodniach po zakończeniu leczenia skojarzonego tymi produktami. Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem leczniczym Vibin oraz antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Vibin

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

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz doustnego produktu 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 doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania bez stosowania zwykłej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie długoterminowe

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

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Produkty lecznicze zwiększające klirens doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.: barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (rytonawir, newirapina, efawirenz) i prawdopodobnie także felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramant oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens doustnych produktów antykoncepcyjnych: Równoczesne stosowanie doustnych produktów 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, zalecając równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV i (lub) HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku jakichkolwiek 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):

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymu pozostaje nieznane. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenu lub progestagenu lub obu substancji w osoczu.

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

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

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. Tak więc istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu leczniczego Vibin na działanie innych produktów leczniczych

Doustne produkty 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 interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że klinicznie istotny wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych substancji aktywnych szlakiem cytochromu P450 jest mało prawdopodobny.

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

- Inne rodzaje interakcji

Wyniki badań laboratoryjnych

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe 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, dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększenie stężenia aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Vibin nie jest wskazane u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Vibin, 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 produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne produkty 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 produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

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

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Vibin 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 produkty 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 produktów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wymieniono w punkcie 4.4.

Podczas stosowania produktu leczniczego Vibin zgłoszono następujące działania niepożądane:

Układ i narząd	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często <1/10 do ≥1/100	Niezbyt często <1/10 do ≥1/1000	Rzadko <1/1000 do ≥10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Astma	Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia psychiczne	Nastrój depresyjny	Zwiększenie libido Zmniejszenie libido		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch	
Zaburzenia naczyniowe	Migrena	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe Żyłna choroba zakrzepowozatorowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Wyprysk Świąd Łysienie	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Krwawienie śródcykliczne Ból piersi Tkliwość piersi Upławy Kandydoza sromu i pochwy	Powiększenie piersi Zakażenie pochwy	Wydzielina z piersi	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zatrzymanie płynów Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała		
--	--	---	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej; zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub nasileniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczk cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne produkty 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 produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Interakcje pomiędzy doustnymi produktami antykoncepcyjnymi, a innymi produktami leczniczymi (induktorami enzymatycznymi) mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5).

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 leczniczego Vibin. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, w takim przypadku mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje antidotum, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09 (górną dwustronna 95% granica przedziału ufności: 0,32).

Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,57 (górną dwustronna 95% granica przedziału ufności: 0,90).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Vibin jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

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

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem niewielkiego działania antymineralokortykosteroidowego produktu leczniczego Vibin wywołane 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, osiągnięte jest po około 1-2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76 do 85%.

Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega jednofazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 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

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu, 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.

Wydalanie

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 produktu leczniczego 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

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CLcr, 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 (CLcr = 30-50 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.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym pojedynczej dawki (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 w stężeniu 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 Child-Pugh).

Grupy etniczne

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

Etynyloestradol

Wchłanianie

Etynyloestradol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Po podaniu dawki 30 µg, maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące 100 pg/ml, osiągnięte jest 1-2 godziny po zastosowaniu. Etynyloestradol w dużym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia, który cechuje duża zmienność osobnicza. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg; substancja wiąże się z białkami osocza w około 98%. Etynyloestradol pobudza syntezę SHBG i globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. *CBG*) w wątrobie. Podczas stosowania dawki 30 µg etynyloestradiolu stężenie SHBG w osoczu zwiększa się od 70 do około 350 nmol/l. Etynyloestradol w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego (0,02% dawki).

Metabolizm

Etynyloestradol w znaczącym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie i jelitach. Etynyloestradol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz ulegających sprzęganiu i tworzących glukuronidy i siarczany. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

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

Wydalenie

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

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu leczniczego; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 1,4 do 2,1.

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 leczniczym Vibin 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 żółte)

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka Opadry II 85F32450 Yellow:

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

Tabletki placebo (tabletki białe)

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian
Laktoza bezwodna
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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry 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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16864

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.12.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.04.2022 r.