

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vines, 60 mikrogramów + 15 mikrogramów, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 żółte aktywne tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mikrogramów gestodenu i 15 mikrogramów etynyloestradiolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 40,118 mg laktozy jednowodnej.

4 zielone nieaktywne tabletki powlekane placebo:

Tabletki te nie zawierają substancji czynnych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 37,26 mg laktozy bezwodnej i 0,003 mg żółcieni pomarańczowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierająca substancje czynne jest żółta, powlekana, okrągła, obustronnie wypukła o średnicy około 5,5 mm. Po jednej stronie znajduje się wytłoczony napis „G43”, druga strona jest gładka.

Tabletki placebo jest zielona, okrągła, obustronnie wypukła, powlekana o średnicy około 6 mm, bez oznaczeń.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja hormonalna.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Droga podania: podanie doustne

##### Jak stosować produkt leczniczy Vines

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu blistrowym, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez kolejnych 28 dni (jedną żółtą aktywną tabletkę raz na dobę przez pierwszych 24 dni, a potem jedną zieloną tabletkę placebo raz na dobę przez kolejne 4 dni) bez

robienia przerwy między kolejnymi opakowaniami. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki aktywnej i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania

#### Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Vines

*U kobiet, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej w ostatnim miesiącu.*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

#### *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożone doustne środki antykoncepcyjne, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)*

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Vines w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletkę zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie, w czasie której nie przyjmuje się tabletek lub w czasie której przyjmuje się tabletki placebo. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Vines w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, a najpóźniej w momencie następnej planowanej aplikacji.

#### *Zmiana z metody obejmującej podawanie wyłącznie progestagenu (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, zastrzyki, implant lub system domaciczny uwalniający progestagen (ang. intrauterine system - IUS))*

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Vines po wcześniejszym stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (w przypadku implantu lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen – w dniu jego usunięcia, a w przypadku zastrzyku – w dniu, w którym powinien zostać podany następny zastrzyk). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo metodę mechaniczną w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

#### *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

#### *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego w 21. – 28. dniu po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli kobieta rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak pacjentka odbyła już stosunek, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży lub należy poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

#### Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Skuteczność antykoncepcyjna może ulec zmniejszeniu, jeżeli pominięta zostanie żółta tabletkę, szczególnie tuż po rozpoczęciu nowego opakowania

Jeśli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek z tabletek upłynęło **mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli przyjęcie żółtej tabletki jest opóźnione o **więcej niż 12 godzin od zwykłej pory jej stosowania**, skuteczność antykoncepcyjna nie jest dłużej zapewniona.

W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 4 dni.
2. Aby zachować właściwy stopień zahamowania osi podwzgórzowo- przysadkowo-jajnikowej, koniecznych jest 7 dni prawidłowego przyjmowania tabletek.

W związku z powyższym, w praktyce codziennej można udzielić następujących rad:

#### Dni 1. – 7.

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli będzie to oznaczać przyjęcie równocześnie 2 tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Równocześnie powinna stosować metodę mechaniczną, np. prezerwatywę przez następnych 7 dni. Jeżeli podczas 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki doszło do stosunku, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem, a okresem przyjmowania tabletek placebo, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

#### Dni 8. – 14.

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli będzie to oznaczać przyjęcie równocześnie 2 tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki, tabletki przyjmowano prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak kobieta zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

#### Dni 15. – 24.

Istnieje duże ryzyko niepowodzenia antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo. Zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej można jednak zapobiec przez odpowiednie skorygowanie schematu przyjmowania tabletek. Jeżeli przestrzega się jednej z dwóch, niżej podanych zasad postępowania nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku kobiecie należy doradzić, aby zastosowała się do pierwszej z wymienionych zasad i stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli będzie to oznaczać przyjęcie 2 tabletek równocześnie. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek aktywnych. 4 tabletki z ostatniego rzędu opakowania (tabletki placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania. Krwawienie z odstawienia prawdopodobnie nie pojawi się do czasu zakończenia stosowania tabletek aktywnych z drugiego opakowania, jednak może dojść do plamienia lub krwawienia śródcyklicznego w dniach przyjmowania tabletek.
2. Kobiecie można również doradzić, aby przestała przyjmować aktywne tabletki z aktualnego opakowania. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki z ostatniego rzędu opakowania przez okres do 4 dni, wliczając w to dni, w których pominięła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli kobieta pominięła kilka tabletek i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszego planowego okresu przyjmowania tabletek placebo, należy uwzględnić możliwość ciąży.

#### Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), produkt leczniczy może się w pełni nie wchłonąć i konieczne może być zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin od przyjęcia tabletki zawierającej

substancję czynną, należy zastosować kolejną (dodatkową) tabletkę tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, dodatkową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory stosowania tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli pacjentka nie chce wprowadzać zmian do zwykłego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć odpowiednią ilość dodatkowych tabletek z innego opakowania.

#### W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, kobieta powinna kontynuować stosowanie tabletek z następnego opakowania produktu leczniczego Vines, bez przyjmowania tabletek placebo z aktualnego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do wyczerpania aktywnych tabletek z drugiego opakowania. W tym czasie może dojść do krwawienia śródcyklicznego lub plamienia. Po zastosowaniu tabletek placebo należy powrócić do stosowania produktu leczniczego Vines zgodnie ze zwykłym schematem.

Jeżeli pacjentka chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w obecnie stosowanym schemacie, można jej poradzić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania krwawienia).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie powinno się stosować w przypadku występowania wymienionych poniżej stanów. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- 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 niedokrwienności, 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
- Rozpoznanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu piersi;
- Rak trzonu macicy lub rozpoznanie bądź podejrzenie innej choroby nowotworowej zależnej od estrogenów;
- Gruczolak lub złośliwy nowotwór wątroby, ciężkie choroby wątroby, aż do czasu uzyskania prawidłowych wyników parametrów czynnościowych wątroby;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub ostra niewydolność nerek;
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii;
- Zapalenie trzustki z towarzyszącą ciężką hipertrójglicydemią, występujące obecnie lub w wywiadzie.

Produkt leczniczy Vines jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkty 4.4 i 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 Vines.

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

##### Zaburzenia krążenia

##### Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów leczniczych, takich jak produkt leczniczy Vines 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 Vines, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

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

Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-

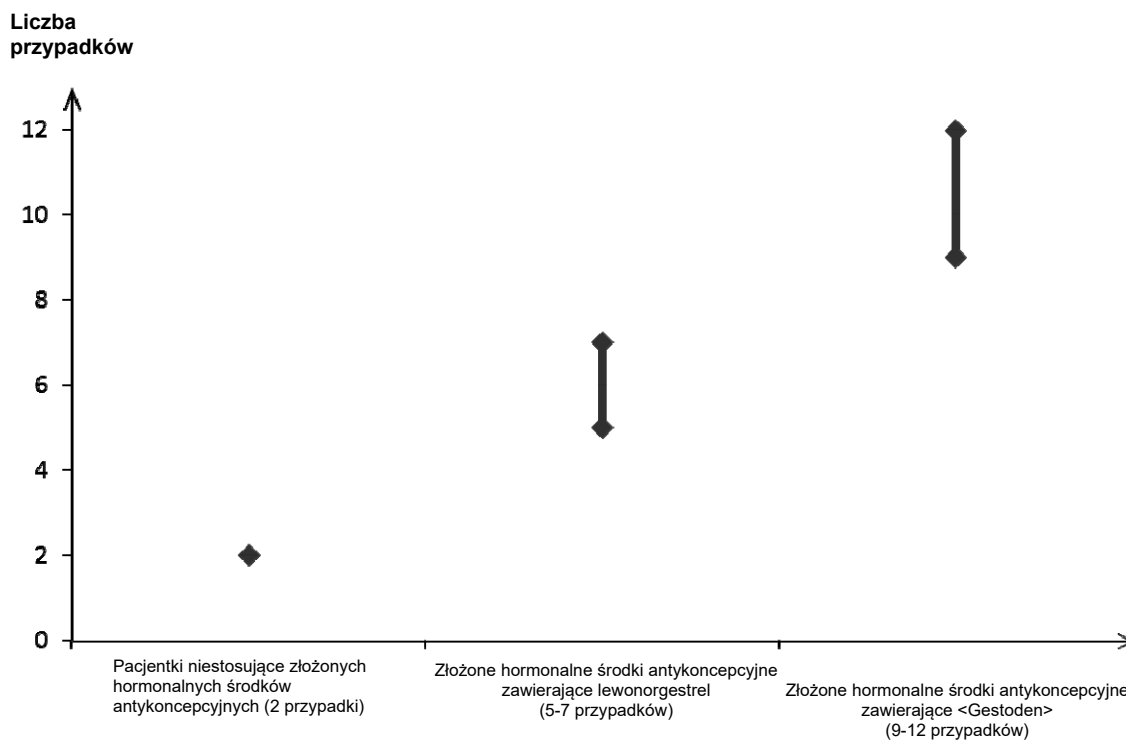
<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet<sup>2</sup> stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

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

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

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



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

### Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Stosowanie produktu leczniczego Vines 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 środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

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

**Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	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 Vines nie przerwano 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 środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żyłą 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

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

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

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

- obrzęk 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 (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłylenia 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. „spłylenie 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

### **Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek.	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie.	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze.	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed



(występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena.	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie 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 środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu 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 obejmować:

- 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 spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

### **Nowotwory ginekologiczne**

W kilku badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (powyżej 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 międzynarodowych badań wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone (RR=1,24) względne ryzyko raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. W badaniach tych brak jest dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowane zwiększenie ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania

biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują tendencję do mniejszego zaawansowania klinicznego w porównaniu do przypadków rozpoznanych w grupie pacjentek nigdy nie stosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania wyższych dawek złożonych środków antykoncepcyjnych (0,05 mg etynyloestradiolu) ryzyko wystąpienia raka jajnika lub endometrium jest zredukowane. Nie wiadomo, czy podobnie działają niższe dawki złożonych środków antykoncepcyjnych.

#### Nowotwory wątroby

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w kilku przypadkach prowadziły do groźnych dla życia krwawień do jamy brzusznej.

#### Bóle głowy

W przypadku pojawienia się lub nasilenia migreny, a także pojawienia się nietypowego, nawracającego i długotrwałego lub silnego bólu głowy, należy natychmiast odstawić środki antykoncepcyjne i zidentyfikować przyczynę wystąpienia tych objawów.

#### Inne stany kliniczne

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.

U kobiet z hipertrójglicydemią lub pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii, może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż związek ich występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: żółtaczka i (lub) świąd skóry związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu spowodowana otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas wcześniejszego stosowania hormonów

płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, nie dowiedziono konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan pacjentek chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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 podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Vines 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 Vines w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również 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 środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

#### Zmniejszona skuteczność

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

#### Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, szczególnie podczas pierwszych miesięcy stosowania, mogą występować nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne). Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub pojawią się po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i zastosować odpowiednie metody diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory lub ciążę. Może to wymagać łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, aby kobieta była w ciąży. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był stosowany zgodnie z tymi zaleceniami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne

krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

#### Zwiększenie aktywności ALAT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, obserwowano podwyższenie ALT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Jedna tabletkowa powlekana zawierająca substancje czynne zawiera 40,118 mg laktozy jednowodnej, a jedna tabletkowa powlekana placebo zawiera 37,26 mg laktozy bezwodnej. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Tabletki powlekane placebo zawierają barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych produktów leczniczych należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez lub glekaprewir/pibrentaswir może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Vines muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Vines można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Vines

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

#### *Postępowanie*

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

#### *Leczenie krótkotrwałe*

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek.

### *Leczenie długotrwałe*

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

*Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:* Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, oraz rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykabazepina, topiramata i produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej podczas leczenia modafinilem oraz w następnym cyklu po jego odstawieniu.

*Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:* Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Rezultat tych zmian może być w niektórych przypadkach klinicznie istotny.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HVC w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

*Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymatyczne):*

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznanne.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zmniejszać stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji w osoczu.

Etorykoksyb w dawkach od 60 do 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego stosowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

### Wpływ produktu leczniczego Vines na działanie innych produktów leczniczych

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

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiaol hamuje klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do słabego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia stężenia tych substancji w osoczu.

### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów, lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz

fibrylizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Produkt leczniczy Vines nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Z klinicznego punktu widzenia, w przeciwieństwie do dietylostilbestrolu, wyniki licznych badań epidemiologicznych pozwalają aktualnie wykluczyć ryzyko wad wrodzonych spowodowanych podawaniem na początku ciąży estrogenów w monoterapii, jak i w skojarzeniu. Ponadto, ryzyko związane z różnicowaniem płci płodów (szczególnie żeńskich), opisane dla starszych progestagenów o silnych właściwościach androgennych, nie może być ekstrapolowane na aktualnie stosowane progestageny (takie jak niniejszy produkt leczniczy), które wykazują znacznie słabsze właściwości androgenne lub nie wykazują ich wcale. W konsekwencji, zdiagnozowanie ciąży podczas stosowania połączenia estrogenu z progestagenem, nie stanowi powodów do obaw.

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

##### Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania w okresie laktacji, ponieważ estrogen i progestagen przenikają do mleka matki. Takie ilości mogą wpływać na dziecko. Jeżeli pacjentka wyraża chęć karmienia piersią, należy zaproponować jej inną metodę antykoncepcji.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vines nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano działania niepożądane przedstawione poniżej.

Ciężkie działania niepożądane, patrz punkt 4.4.

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył. Informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem różnego rodzaju złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, patrz punkt 4.4.

W trakcie badań klinicznych u 15% pacjentek obserwowano brak miesiączki (amenorrhea), patrz punkt 4.4. Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentki zdarzeniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych III fazy oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu były: ból głowy, migrena, krwawienie i plamienie.

Pozostałe działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 100 do <1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do <1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000
---------------------------------	--------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	----------------------------

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	zapalenie pochwy, w tym kandydoza pochwy			
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				gruczolak wątroby, rak wątrobowokomórkowy
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne z bardzo rzadkimi przypadkami pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, zaburzeniami krążenia i oddychania	nasilenie tocznia rumieniowatego układowego
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia, nieprawidłowe stężenie lipidów, w tym hipertrójglicydemia	nietolerancja glukozy	nasilenie porfirii
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	zmiany nastroju, w tym depresja, zaburzenia libido			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	niepokój, zawroty głowy, ból głowy			nasilenie płasawicy
<b>Zaburzenia oka</b>			nietolerancja szkieł kontaktowych	zapalenie nerwu wzrokowego, zakrzepica naczyń siatkówki
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		nadciśnienie, migrena	żylna choroba zakrzepowozatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności, wymioty, ból brzucha	ból brzucha wywołany skurczem mięśni, wzdęcia		zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			żółtaczkacholestatyczna	kamica żółciowa, zastój żółci*
<b>Zaburzenia skóry i</b>	trądzik	wysypka, ostuda	rumień guzowaty	rumień

<b>tkanki podskórnej</b>		z ryzykiem ostudy przetrwałej, hirsutyzm, łysienie		wielopostaciowy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				zespół hemolityczno-mocznicowy
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	bolesność i tkliwość piersi, wydzielina z piersi, bolesne miesiączkowanie, upławy, zaburzenia miesiączkowania, wywinięcie błony śluzowej kanału szyjki macicy (Ectropion)			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk			
<b>Badania diagnostyczne</b>	zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała			

\*Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą powodować pogorszenie istniejącej kamicy żółciowej i cholestazy.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych po przyjęciu dużych dawek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Doświadczenia ogólne ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wskazują, że w takich przypadkach mogą występować takie objawy jak: nudności, wymioty i niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt.



Brak swoistego antidotum, należy zastosować leczenie czysto objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: stałe połączenia estrogenu i progestagenu (układ moczowo-płciowy i hormony płciowe); Kod ATC: G03AA10

Jednofazowy złożony doustny środek antykoncepcyjny.

Wskaźnik Pearl'a bez korekty: 0,24 (21 521 cykli) CI 95% [0,04; 0,57]

Skuteczność antykoncepcyjna produktu leczniczego Vines jest wynikiem trzech uzupełniających się mechanizmów działania:

- na oś podwzgórze-przysadka, powodując zahamowanie owulacji,
- na śluz szyjkowy, tworząc warstwę nieprzepuszczalną dla migrujących plemników,
- na endometrium, uniemożliwiając zagnieżdżenie zarodka.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### *Etynyloestradiol*

##### Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po podaniu 15 µg, w ciągu 1 - 1,5 godziny osiągnęte jest maksymalne stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi, wynoszące 30 pg/ml. Etynyloestradiol podlega istotnemu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, wykazując dużą zmienność osobniczą. Jego całkowita dostępność biologiczna wynosi około 45%.

##### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji dla etynyloestradiolu wynosi 15 l/kg i jest on w ok. 98% związany z białkami osocza. Etynyloestradiol indukuje syntezę białka SHBG i CBG w wątrobie. Podczas stosowania 15 µg etynyloestradiolu, stężenie białka SHBG w surowicy waha się od 86 do około 200 nmol/l.

##### Metabolizm

Etynyloestradiol jest całkowicie metabolizowany (klirens osoczowy jego metabolitów wynosi około 10 ml/min/kg). Metabolity wydalone są z moczem (40%) i z kałem (60%).

##### Eliminacja

Okres półtrwania etynyloestradiolu wynosi około 15 godzin. Tylko niewielka frakcja etynyloestradiolu jest wydalana w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu wydalone są z moczem i żółcią w proporcji 4:6.

##### Stan stacjonarny

Stężenie w stanie stacjonarnym występuje w drugiej połowie cyklu i jest 1,4 – 2,1 razy wyższe niż stężenie etynyloestradiolu w osoczu po podaniu dawki pojedynczej.

#### *Gestoden*

##### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gestoden jest szybko i całkowicie wchłaniany. Jego całkowita biodostępność wynosi ok. 100%. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 60µg, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 2 ng/ml jest osiągnęte w ciągu około 1 godziny. Stężenie w surowicy jest ściśle zależne od stężenia białka SHBG w surowicy.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,4 l/kg po podaniu pojedynczej dawki 60 µg. Gestoden wiąże się z albuminami osocza w 30%, zaś z białkiem SHBG w 50 – 70%.

### Metabolizm

Gestoden jest całkowicie metabolizowany. Klirens metaboliczny po podaniu pojedynczej dawki 60 µg wynosi około 0,8 ml/min/kg. Nieaktywne metabolity wydalone są z moczem (60%) i z kałem (40%).

### Eliminacja

Okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Jeżeli gestoden podawany jest jednocześnie z etynyloestradiolem, ulega on wydłużeniu do 20 godzin.

### Stan stacjonarny

Po podaniu wielokrotnym połączenia gestodenu i etynyloestradiolu, stężenie w osoczu wzrasta 2-4 krotnie.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksykologiczne przeprowadzono dla każdej substancji czynnej osobno, jak również dla połączenia obu hormonów.

Badania toksyczności na zwierzętach nie wykazały jakiegokolwiek ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po nieumyślnym przedawkowaniu.

W czasie ogólnych badań nad tolerancją organizmu po wielokrotnym zastosowaniu produktu leczniczego nie obserwowano żadnych objawów wskazujących na nieoczekiwane ryzyko dla człowieka.

Długoterminowe badania rakotwórczości z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie wykazały jakiegokolwiek działania rakotwórczego. Należy jednak pamiętać, że steroidowe hormony płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych tkanek i rozwój hormonozależnych nowotworów.

Badania teratogenności nie wskazują na występowanie szczególnego ryzyka, przy założeniu, że produkt leczniczy będący połączeniem estrogenu z progestagenem jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami. Niemniej jednak, w przypadku nieumyślnego przyjęcia produktu leczniczego na początku ciąży, należy jak najszybciej przerwać jego stosowanie.

Badania mutagenności nie wykazują jakiegokolwiek działania mutagennego etynyloestradiolu i gestodenu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki (tabletki aktywne):

laktoza jednowodna;  
celuloza mikrokrystaliczna, typ 112;  
polakrylina potasowa;  
magnezu stearynian.

#### Otoczka (tabletki aktywne) - Opadry II yellow 31K32378:

laktoza jednowodna;  
hypromeloza;  
tytanu dwutlenek (E171);  
triacetyna;

żółcień chinolinowa, lak aluminiowy (E 104).

Rdzeń tabletki (tabletki placebo):

celuloza mikrokrystaliczna, typ 12;  
laktoza bezwodna;  
skrobia żelowana, kukurydziana;  
magnezu stearynian;  
krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka (tabletki placebo) - Opadry II green 85F21389:

alkohol poliwinylowy;  
tytanu dwutlenek (E171);  
makrogol 3350;  
talk;  
indygotyna, lak aluminiowy (E132);  
żółcień chinolinowa, lak aluminiowy (E104);  
tlenek żelaza, czarny (E172);  
żółcień pomarańczowa, lak aluminiowy (E110).

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

## 6.3 Okres ważności

2 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Vines, 60 mikrogramów + 15 mikrogramów pakowane są w blistry z przezroczystej folii PVC/Aluminium. Każdy blister pakowany jest w saszetkę z laminowanego aluminium. Blistry w saszetkach pakowane są w pudełko tekturowe, zawierające ulotkę dla pacjenta, etui do przechowywania blistrów i naklejki w postaci pasków oznakowanych dniami tygodnia.

Wielkość opakowań:

1x(24+4) tabletek powlekanych  
3x(24+4) tabletek powlekanych  
6x(24+4) tabletek powlekanych  
13x(24+4) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE

## **NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki

### **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18554

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2011r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.03.2016 r.

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

23.12.2021 r.