

Ulotkę informacyjną pobrano z serwisu
www.agnieszka.com.pl



Właścicielem ulotki
oraz podmiotem odpowiedzialnym
jest producent leku

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vibin mini, 3 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki różowe (tabletki zawierające substancje czynne):

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

Substancja pomocnicza:

Laktoza jednowodna 44 mg

Tabletki białe (tabletki placebo):

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza:

Laktoza bezwodna 89,5 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki zawierające substancje czynne: Różowe, okrągłe tabletki powlekane.

Tabletki placebo: Białe, okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Jak stosować produkt Vibin mini

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 Vibin mini

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

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

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

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

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

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

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

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

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

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

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

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

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

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

- **Tydzień 1**

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

- **Tydzień 2**

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

- **Tydzień 3**

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

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze aż do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne. Należy wyrzucić 7 tabletek z ostatniego rzędu (tabletki placebo). Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.

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

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

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki), może dojść do zmniejszenia wchłaniania produktu. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3-4 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 Vibin mini z kolejnego opakowania. Czas opóźnienia krwawienia można wydłużyć, przyjmując kolejne tabletki, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego w ten sposób cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Następnie, po okresie stosowania tabletek placebo, należy wznowić przyjmowanie produktu Vibin mini.

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

4.3 Przeciwwskazania

W przypadku występowania zaburzeń wymienionych poniżej nie należy stosować złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu.

- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał mięśnia sercowego) lub stany prodromalne (np. dławica piersiowa i przemijający napad niedokrwienny).
- Aktualny lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy.
- Obecność ciężkich lub złożonych czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej
 - o cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
 - o ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - o ciężka dyslipoproteinemia
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy żylniej lub tętniczej, np. oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka

S, hiperhomocysteinemia oraz obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczeniowego).

- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki jeżeli przebiegało z ciężką hipertrójglicerydemią.
- 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.
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Vigin mini.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych stanów /czynników ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu należy rozważyć i omówić z pacjentką korzyści i ryzyko ze stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego, przed podjęciem przez nią decyzji o stosowaniu produktu. W razie nasilenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregoś z wymienionych stanów bądź czynników ryzyka pacjentka powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego. Lekarz powinien podjąć decyzję czy konieczne jest zaprzestanie przyjmowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego.

• Zaburzenia krążenia

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych pociąga za sobą zwiększenie ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z kobietami niestosującymi tych preparatów. Zwiększone ryzyko ŻChZZ jest najwyższe w pierwszym roku stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (<50 µg etynyloestradiolu) wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel) do 40 na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających desogestrel/gestoden), w porównaniu z 5 do 10 na 100 000 kobietolat u osób niestosujących doustnych produktów antykoncepcyjnych oraz z 60 przypadkami na 100 000 ciąż. W 1 do 2% przypadków żylna choroba zakrzepowo-zatorowa kończy się zgonem.

Wyniki badań epidemiologicznych pokazują, że ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla doustnego produktu antykoncepcyjnego zawierającego drospirenon jest wyższe niż dla doustnego produktu antykoncepcyjnego zawierającego lewonorgestrel (nazywane produktami drugiej generacji) i może być podobne do ryzyka dla doustnego produktu antykoncepcyjnego zawierającego desogestrel/gestoden (nazywane produktami trzeciej generacji).

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

U kobiet stosujących doustne preparaty antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisywano występowanie zakrzepicy w obrębie innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, kręzkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Istnieją rozbieżności w kwestii związku między częstością występowania wspomnianych zdarzeń a stosowaniem hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych lub tętniczych incydentów zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź incydentów naczyniowo-mózgowych mogą obejmować:

- nietypowy, jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, promieniujący jak i niepromieniujący do lewego ramienia,
- nagłą duszność,
- nagły kaszel,
- wszelkie nietypowe, ciężkie, długotrwałe bóle głowy,
- nagłą częściową lub całkowitą utratę wzroku,
- podwójne widzenie,
- bełkotliwą mowę lub afazję,
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (vertigo),
- utratę przytomności z ogniskowym napadem drgawkowym lub bez takiego napadu,
- nagłe osłabienie mięśni lub silne drętwienie, ograniczone do jednej połowy ciała lub określonej okolicy anatomicznej,
- zaburzenia ruchowe,
- „ostry brzuch”.

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne:

- zaawansowany wiek,
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie ŻChZZ u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego należy zasięgnąć opinii specjalisty,
- długotrwałe unieruchomienie, poważna operacja, jakiegokolwiek zabieg chirurgiczny w obrębie kończyn dolnych lub ciężki uraz. W tych przypadkach zaleca się zaprzestanie stosowania tabletek (co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie rozpoczynać ponownego stosowania produktu przed upływem 2 tygodni od odzyskania przez pacjentkę pełnej zdolności do poruszania się. Jeżeli nie odstawiono tabletek z wyprzedzeniem, należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe,
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²),
- istnieją rozbieżności dotyczące roli żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początkowych stadiach oraz progresji zakrzepicy żylnych.

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych u kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne:

- zaawansowany wiek,
- palenie tytoniu (kobietom w wieku powyżej 35 lat, które zamierzają stosować złożone doustne preparaty antykoncepcyjne, należy stanowczo odradzić palenie),
- dyslipoproteinemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- migrena,

- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²),
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych/tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty,
- wady zastawkowe serca,
- migotanie przedsionków.

Obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych, odpowiednio, może być kolejnym przeciwwskazaniem. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne preparaty antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku zauważenia objawów wskazujących na zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Ze względu na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny) należy zastosować inne, skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (w celu uzyskania informacji na temat „Ciąży i laktacji”, patrz punkt 4.6).

Do innych zaburzeń sprzyjających wystąpieniu objawów niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migrenowych bólów głowy podczas stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru niedokrwiennego mózgu i wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego.

• Nowotwory

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

U pacjentek stosujących złożone doustne preparaty 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 preparaty 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.

• **Inne zaburzenia**

Składową progestagenową produktu Vibin mini 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 preparatu 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 hipertrójglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne opisywano niewielkie wyższe ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego preparatu 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 preparatu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, tocznia rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego preparatu 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 preparatów antykoncepcyjnych.

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

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

Każda różowa tabletki tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy, każda biała tabletki zawiera 89,5 mg laktozy. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujące dietę bezlaktozową powinny uwzględnić zawartość laktozy w produkcie.

Badanie lekarskie /konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu Vibin mini należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4).

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

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia tabletki zawierającej substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

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

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

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

U niektórych kobiet w okresie stosowania tabletek placebo nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny preparat 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 preparatu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwakolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego preparatu 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 leków przepisywanych do jednoczesnego stosowania.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Vibin mini

Interakcje pomiędzy doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności doustnego preparatu antykoncepcyjnego. Następujące interakcje opisywano w literaturze.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z lekami (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan, lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV (np. rytonawir, newirapina), prawdopodobnie również w przypadku okskarmazepiny, topiramatu, felbamatu, gryzeofulwiny oraz produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)) polegające na indukcji enzymów wątrobowych co może zwiększyć klirens hormonów płciowych. Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół występuje w 10 dniu, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Krażenie jelitowo-wątrobowe

Opisywano również utratę działania antykoncepcyjnego u kobiet leczonych antybiotykami, takimi jak penicylina i tetracykliny. Nie wyjaśniono mechanizmu tego zjawiska.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale przyjmujące którykolwiek preparat z grupy wymienionych powyżej lub pojedynczą substancję czynną (leki indukujące enzymy wątrobowe) oprócz ryfampicyny powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego, stosować dodatkową antykoncepcję mechaniczną w trakcie oraz przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

W przypadku kobiet leczonych ryfampiciną należy stosować złożone doustne preparaty antykoncepcyjne oraz dodatkowo antykoncepcję mechaniczną przez cały okres przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

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

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz ryfampicyny, patrz powyżej), przez 7 dni po zakończeniu leczenia powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcyjną.

Jeżeli czas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu przekracza moment przyjęcia tabletki zawierającej substancję czynną z obecnego opakowania złożonego produktu antykoncepcyjnego, tabletki placebo muszą zostać pominięte i należy kolejnego dnia rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

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 Vibin mini na działanie innych produktów leczniczych

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

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych leków jest niewielkie.

- Inne interakcje

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

- Wyniki badań laboratoryjnych

Steroidowe preparaty 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 Vibin mini nie jest wskazane u kobiet w ciąży.

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

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

Karmienie piersią

Złożone doustne preparaty 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 preparatów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne preparaty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Podczas stosowania złożonego produktu Vibin mini zgłoszono następujące działania niepożądane:

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

Układ i narząd	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10000 do <1/1000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza Zakażenie wirusem opryszczki	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne	Astma

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Zaburzenia snu Zmniejszenie popędu płciowego Zmniejszenie libido	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (vertigo)	
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		Skurcze dodatkowe Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Zatorowość płucna Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Migrena Żylaki	Choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności Wymioty Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit Biegunka Zaparcia Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy Łysienie Egzema Świąd Wysypka Suchość skóry Łojotok	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy

		Choroba skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból szyi Ból kończyn Kurcze mięśniowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi Powiększenie piersi Bolesne miesiączkowanie Krwawienie nie związane z cyklem miesiączkowym Upławy Kandydoza pochwy	Nowotwór piersi Dysplazja włóknisto-torbielowata piersi Mlekitok Torbiel jajnika Uderzenia gorąca Zaburzenia miesiączkowania Brak miesiączki Krwotok miesiączkowy Kandydoza pochwy Zapalenie pochwy Ropień organów płciowych Suchość pochwy Ból w obrębie miednicy Nieprawidłowy obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolau	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk Osłabienie Ból Nadmierne pragnienie Wzmoczone pocenie	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

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

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

- żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;

- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub nasileniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, migreny, 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 preparatu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych.
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyńioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyńioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne preparaty 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 preparatów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 oraz 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu Vibin mini. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Progestageny i estrogeny, dawki stałe.

Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,11 (górna dwustronna 95% granica ufności: 0,60) Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (górna dwustronna 95% granica ufności: 0,91).

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

Produkt Vibin mini jest złożonym doustnym preparatem 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 Vibin mini 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, osiągane 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; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania następujących cytochromalnych układów enzymatycznych: P450 1A1, P450 2C9 i P450 2C19.

Wydalenie

Klirens drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalone w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalone 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 preparatu 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, CL_{cr}, wynoszący 50-80 ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z

umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50 \text{ ml/min}$) 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 (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.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 5 ml/min/kg.

Wydalenie

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

Stan stacjonarny

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki zawierające substancje czynne (tabletki różowe):

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka Opadry II 85F34610 Pink:

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

Tabletki placebo (tabletki białe)

Rdzeń tabletki:

Powidon K 30
Magnezu stearynian
Laktoza bezwodna

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

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Rodzaje opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. ODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16863

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

25.05.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.03.2012 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego
zgodna z Decyzją RMS z dnia 23.03.2012 r.

