

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BONADEA, 2,0 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera: 2,0 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze: każda tabletki powlekana zawiera 57,17 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane produktu Bonadea to okrągłe tabletki z powlekaniem w kolorze białym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

Leczenie łagodnych do umiarkowanych objawów trądziku u kobiet, które równocześnie chcą stosować antykoncepcję.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wskaźnik niepowodzeń prawidłowo stosowanych złożonych doustnych leków antykoncepcyjnych, wynosi około 1% rocznie. W przypadku pominięcia tabletki lub niewłaściwego użycia tabletek, wskaźnik niepowodzeń może być większy.

Jak stosować produkt Bonadea

Tabletki należy stosować zgodnie z wyznaczonym schematem, każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze. Tabletki przyjmuje się popijając płynem, zależnie od potrzeby. Przez kolejnych 21 dni przyjmuje się jedną tabletkę na dobę.

Stosowanie tabletek z nowego opakowania rozpoczyna się po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której występuje krwawienie z odstawienia, pojawiające się po około 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i które może się nie zakończyć przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

Aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia trądziku, produkt Bonadea należy stosować przez okres przynajmniej 6 miesięcy.

Właściwe jest długoterminowe przyjmowanie produktu, zgodnie z zasadami mającymi zastosowanie we wskazaniach do antykoncepcji.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Bonadea

■ Hormonalna antykoncepcja nie była wcześniej stosowana (w poprzednim miesiącu)

Stosowanie tabletek należy rozpocząć pierwszego dnia naturalnego cyklu miesięczkowego, (tj. pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego). Rozpoczęcie stosowania produktu jest również możliwe w 2 do 5 dnia cyklu, jednak w takim przypadku zaleca się stosować dodatkowo metodę barierową antykoncepcji w trakcie pierwszych 7 dni pierwszego cyklu.

- Przejście z innego złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny), pierścienia dopochwowego lub przezskórnego plastra antykoncepcyjnego

Stosowanie produktu Bonadea należy najlepiej rozpocząć od razu następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki (ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) stosowanego wcześniej doustnego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie później niż dzień po zwykłej przerwie w stosowaniu lub okresie stosowania tabletek placebo poprzedniego doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania pierścienia dopochwowego lub plastra przezskórnego, przyjmowanie produktu Bonadea należy rozpocząć najlepiej w dniu ich usunięcia, a najpóźniej w dniu, w którym powinny być ponownie założone.

- Przejście z metody antykoncepcji zawierającej tylko progestagen (mini-pigułka, iniekcja, implant) lub domacicznego systemu uwalniającego progestagen (ang. IUS, progestogen releasing intrauterine system)

Przejście z mini-pigułki jest możliwe w dowolnym czasie (z implantu lub IUS – w dniu ich usunięcia, z iniekcji – w dniu, w którym powinno być wykonane kolejne wstrzyknięcie), ale we wszystkich tych przypadkach wskazane jest stosowanie dodatkowo metody barierowej antykoncepcji przez pierwszych 7 dni stosowania tabletek.

- Stosowanie po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie produktu można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie są wymagane dodatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne.

- Stosowanie po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Stosowanie u kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu pomiędzy 21. i 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego, zaleca się stosowanie dodatkowo barierowej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni stosowania tabletek. Jeśli jednak doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego konieczne jest wykluczenie ciąży lub odczekanie na pojawienie się pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeśli przyjęcie tabletki opóźniło się o **mniej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna jest zachowana. Tabletkę musi zostać przyjęta natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, a kolejną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Jeśli przyjęcie tabletki opóźniło się o **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W takim przypadku, postępowanie opiera się na następujących podstawowych zasadach:

- 1) Przyjmowanie tabletek nie może nigdy być przerwane na okres dłuższy niż 7 dni.
- 2) Do osiągnięcia właściwego zahamowania osi podwzgórze – przysadka – jajnik konieczny jest 7-dniowy okres nieprzerwanego stosowania tabletek.

Zgodnie z tymi zasadami, można określić następujące zalecenia:

■ Tydzień 1.

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki nawet, jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto, przez kolejnych 7 dni należy stosować barierowe metody antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku seksualnego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej zwykłej przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

■ Tydzień 2.

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki nawet, jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli przed pominięciem pierwszej tabletki produkt był przyjmowany regularnie przez 7 dni, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli warunek ten nie został spełniony lub jeśli pominięta została więcej niż 1 tabletką, należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji przez 7 dni.

■ Tydzień 3.

Z powodu zbliżającej się przerwy w stosowaniu tabletek, istnieje wysokie ryzyko obniżenia niezawodności antykoncepcji. Jednakże, dzięki dostosowaniu schematu dawkowania, można nadal zapobiec obniżeniu ochrony antykoncepcyjnej. O ile zastosuje się jedną z dwóch poniższych procedur, nie jest konieczne stosowanie innych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki stosowane były prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Jeśli warunek ten nie został spełniony, należy skorzystać z jednej z dwóch następujących możliwości i dodatkowo zastosować inne metody antykoncepcji przez 7 dni.

- Ostatnią pominiętą tabletkę należy przyjąć natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki nawet, jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować zgodnie ze zwykłym schematem. Przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu wszystkich tabletek z poprzedniego opakowania tzn. nie robiąc przerwy pomiędzy opakowaniami. Krwawienie związane z odstawieniem wystąpi prawdopodobnie tylko po dokończeniu tabletek z drugiego opakowania, ale w trakcie ich przyjmowania możliwe jest również pojawienie się plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowego.
- Można także zalecić przerwanie stosowania tabletek z bieżącego opakowania. W ten sposób powstanie 7-dniowa przerwa w stosowaniu tabletek, wliczając dni, w których tabletki zostały pominięte, a następnie przyjmowane będą tabletki z kolejnego opakowania.

W przypadku gdy kobieta zapomni przyjąć tabletki a w czasie pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy rozważyć możliwość ciąży.

Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych może nie dojść do całkowitego wchłaniania i konieczne może być zastosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Jeśli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy zastosować postępowanie właściwe dla pominięcia przyjęcia tabletki opisane w punkcie 4.2. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać zwykłego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z kolejnego opakowania.

Jak przesunąć lub opóźnić krwawienie

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Bonadea, bez przerwy w stosowaniu. W taki sposób możliwe jest kontynuowanie przyjmowania, według potrzeby, aż do skończenia tabletek z drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Po okresie 7-dniowej przerwy w stosowaniu, należy kontynuować regularne przyjmowanie produktu Bonadea.

Aby przesunąć miesiączkę na inny dzień tygodnia niż wynikający z obecnego schematu dawkowania, należy skrócić przerwę w stosowaniu tabletek o pożądaną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i plamienia w okresie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie wolno stosować w przypadku, gdy u pacjentki rozpoznano którykolwiek ze stanów wymienionych poniżej. Jeśli którykolwiek z tych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu.

- Występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepu lub zatoru żylnego lub tętniczego (np. zakrzepicy żył głębokich, zatoru płucnego, zawału mięśnia sercowego) bądź incydentu naczyniowo-mózgowego.
- Obecne objawy prodromalne (zwiastunowe) zakrzepicy lub ich wystąpienie w przeszłości (np. przejściowy epizod niedokrwienności, dławica piersiowa).
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Cukrzyca z uszkodzeniem naczyń krwionośnych.
- Poważne lub liczne czynniki ryzyka powstania zakrzepicy żyłnej bądź tętniczej mogą także stanowić przeciwwskazanie do stosowania produktu Bonadea (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania“).
- Zapalenie trzustki obecne lub w przeszłości, jeśli związane jest z hipertrójglicydemią.
- Ciężka choroba wątroby, obecnie lub w wywiadzie, do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby.
- Guzy wątroby, obecnie lub w wywiadzie (łagodne lub złośliwe).
- Obecność lub podejrzenie występowania nowotworów złośliwych, na które wpływ mogą mieć hormony płciowe (nowotwory narządu rodniczego lub sutka).
- Krwawienie z pochwy o nierozpoznanej przyczynie.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którykolwiek ze składników produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli obecne są którekolwiek z wymienionych poniżej stanów lub czynników ryzyka, należy rozważyć korzyści ze stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, względem potencjalnego ryzyka wynikającego z jego stosowania u każdej pacjentki indywidualnie i omówić to ryzyko z pacjentką przed podjęciem decyzji o stosowaniu produktu. W razie pogorszenia, nasilenia lub wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych któregoś z tych stanów lub czynników ryzyka w trakcie stosowania produktu, pacjentka powinna zgłosić się do lekarza. Lekarz zdecyduje czy konieczne jest przerwanie stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego.

- Zaburzenia układu krążenia

Badania epidemiologiczne wskazują na istnienie związku pomiędzy stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem występowania zakrzepicy

tętniczej i żylniej oraz chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, mózgowy napad niedokrwienia, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Incydenty te występują rzadko.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), objawiająca się jako zakrzepica żył głębokich i (lub) zatorowość płucna, może wystąpić podczas stosowania jakiegokolwiek doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylniej jest najwyższe w pierwszych latach stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Przybliżona częstość występowania ŻChZZ u kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne z małą dawką estrogenów (mniejszą niż 0,05 mg etynyloestradiolu) wynosi do 4 na 10 000 kobiet rocznie, w porównaniu z 0,5 do 3 na 10 000 kobiet rocznie u kobiet niestosujących doustnej antykoncepcji. Częstość występowania ŻChZZ związanej z ciążą wynosi 6 na 10 000 kobiet ciężarnych rocznie.

U kobiet stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne bardzo rzadko zgłaszano występowanie zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. żyłach i tętnicach wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Brak jest jednoznacznej opinii, czy występowanie tych incydentów jest związane ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych.

Objawy zakrzepicy żylniej lub tętniczej i (lub) incydentów zakrzepowo-zatorowych lub incydentów mózgowo-naczyniowych mogą obejmować: jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej, trwający, silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia, nagłą duszność, nagły napad kaszlu, wszelkie niejasne, silne i długotrwałe bóle głowy, nagłą całkowitą lub częściową utratę wzroku, podwójne widzenie, niewyraźną mowę lub afazję, zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego), zapaść z objawami ogniskowymi lub bez nich, osłabienie lub nagłe wyraźne porażenie połowy lub części ciała, zaburzenia ruchowe, „ostry” brzuch.

Czynniki zwiększające ryzyko żylniej lub tętniczej zakrzepicy i (lub) incydentów zakrzepowo-zatorowych lub epizodów mózgowo-naczyniowych to:

- wiek
- palenie tytoniu (większa ilość wypalanych papierosów i starszy wiek zwiększają dodatkowo ryzyko, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 lat)
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylniej lub tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u braci, sióstr lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycję dziedziczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
- otyłość – wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m² pc.
- dyslipoproteinemia
- nadciśnienie tętnicze
- migrena
- wada zastawkowa serca
- migotanie przedsionków
- długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny, jakiejkolwiek zabiegi chirurgiczne na kończynach dolnych, ciężkie urazy. W tych przypadkach właściwe jest przerwanie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (na co najmniej 4 poprzedzające tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) oraz rozpoczęcie ponownego stosowania produktu co najmniej po upływie dwóch tygodni od czasu powrotu do pełnej sprawności ruchowej.

Brak jest jednoznacznej opinii o możliwej roli żyłaków i zapalenia zakrzepowego żył powierzchownych w powstawaniu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy liczyć się ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6).

Do innych chorób związanych z działaniami niepożądanymi ze strony układu krążenia zalicza się: cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby

zapalne jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (co może stanowić objaw zwiastunowy incydentu mózgowo-naczyniowego) może być powodem natychmiastowego przerwania stosowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego.

Czynniki biochemiczne, które mogą wskazywać na dziedziczną lub nabytą predyspozycję do rozwoju zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, obejmują oporność na aktywowane białko C (APC), hiperhomocysteinemię, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S oraz występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

Rozważając stosunek korzyści i ryzyka, lekarz powinien uwzględnić, że odpowiednie leczenie tych stanów może zmniejszyć ryzyko zakrzepicy, a ryzyko związane z ciążą jest większe niż wynikające ze stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych zawierających małe dawki hormonów (<0,05 mg etynyloestradiolu).

- Nowotwory

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko to może być zwiększone na skutek długotrwałego przyjmowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Jednak ciągle trwają dyskusje, do jakiego stopnia na wynik ten wpływają inne zidentyfikowane czynniki, np. badania przesiewowe szyjki macicy oraz zachowania seksualne, w tym stosowanie barierowych metod antykoncepcji.

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wskazuje nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet aktualnie stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po zakończeniu stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Ze względu na fakt rzadkiego występowania raka piersi u kobiet przed 40. rokiem życia, zwiększona liczba rozpoznanych raków piersi u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecnie lub w przeszłości jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka rozwoju raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów istnienia zależności przyczynowej. Zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi obserwowane u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem, działaniem biologicznym doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych lub połączeniem obu tych czynników. Rak piersi rozpoznawany u pacjentek stosujących te produkty obecnie lub w przeszłości wykazuje zwykle mniejszy kliniczny stopień zaawansowania niż rak piersi rozpoznawany u pacjentek nigdy nie stosujących doustnej antykoncepcji.

U pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne rzadko rozpoznawano łagodne guzy wątroby, a w bardzo rzadkich przypadkach były to złośliwe guzy wątroby. Rzadko guzy te powodowały zagrażające życiu krwawienie wewnątrzbrzuszne. Jeśli u pacjentki stosującej doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecne są: silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia wewnątrzbrzuszego, należy wziąć pod uwagę możliwość obecności guza wątroby w diagnostyce różnicowej.

- Inne stany

U kobiet z hipertriglicydemią obecnie lub w wywiadzie rodzinnym, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych.

Chociaż u znacznej liczby kobiet stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi to klinicznie istotny wzrost ciśnienia występuje

rzadko. Jeśli jednak w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych dojdzie do rozwoju klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego, zaleca się zachowanie ostrożności oraz przerwanie stosowania produktu antykoncepcyjnego i leczenie nadciśnienia tętniczego. Jeśli wznowienie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych jest w ocenie lekarza właściwe, jest to możliwe po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia krwi na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Pogorszenie lub wystąpienie pierwszych objawów następujących stanów jest opisywane w związku z ciążą, jak też stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, jakkolwiek dowody związku ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych nie są przekonujące: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, powstawanie złożeń żółciowych, porfiria, tocząc rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno – mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciążowych, głuchota związana z otosklerozą.

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

W przypadku ostrych i przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być niezbędne przerwanie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, do momentu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Przerwanie leczenia doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi wymagane jest również w przypadku nawracającej żółtaczki cholestatycznej, która wystąpiła po raz pierwszy w czasie ciąży lub w trakcie wcześniejszego stosowania hormonów płciowych.

Chociaż doustne złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy, nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentek z cukrzycą stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne zawierające małe dawki hormonów (zawierające <0,05 mg etynyloestradiolu). Nie mniej jednak, w każdym przypadku należy uważnie obserwować pacjentki z cukrzycą stosujące doustne złożone produkty antykoncepcyjne.

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być związane ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety z predyspozycją do występowania ostudy powinny unikać opalania i ekspozycji na promienie ultrafioletowe w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych.

Badanie lekarskie

Przed pierwszym lub ponownym rozpoczęciem stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych konieczne jest zebranie kompletnego wywiadu i przeprowadzenie pełnego badania lekarskiego pod kątem istnienia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). W przypadku wskazań dermatologicznych konieczne jest przeprowadzenie badania w odniesieniu do zakresu i rodzaju trądziku oraz innych schorzeń skóry o podłożu hiperandrogenizmu (w niektórych przypadkach, właściwa jest konsultacja z dermatologiem). Badanie należy powtarzać regularnie. Regularna ocena medyczna jest ważna z uwagi na możliwość wystąpienia przeciwwskazań (np. przemijające epizody niedokrwienne, itp.) lub czynników ryzyka (np. wywiad rodzinny dotyczący zakrzepicy żyłnej lub tętniczej) dopiero w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Częstość i rodzaj tych badań powinny opierać się na ogólnie przyjętych standardach postępowania klinicznego oraz powinny być ustalane indywidualnie u każdej pacjentki z uwzględnieniem głównie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, badania piersi oraz narządów jamy brzusznej i miednicy, w tym badania cytologicznego szyjki macicy.

Kobiety należy ostrzec, że stosowanie doustnych produktów antykoncepcyjnych nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS), ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową

Bardziej wyraźną poprawę w zakresie objawów trądziku zazwyczaj obserwuje się dopiero po 3 cyklu.

Zmniejszenie skuteczności

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

Zmniejszenie kontroli cyklu

Podczas stosowania jakichkolwiek doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, głównie w okresie pierwszych miesięcy stosowania, może pojawić się nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe). Z tego powodu, poszukiwanie przyczyn nieregularnego krwawienia należy rozpocząć po upływie przerwy adaptacyjnej, wynoszącej w przybliżeniu trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienie utrzymuje się lub pojawia się po okresie regularnych cykli, konieczne jest wykluczenie przyczyn niehormonalnych i przeprowadzenie odpowiednich procedur diagnostycznych, w celu wykluczenia przyczyn nowotworowych lub ciąży. Może to wymagać także wyłyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet może nie wystąpić krwawienie związane z odstawieniem podczas przerwy w stosowaniu tabletek. Jeśli doustny złożony produkt antykoncepcyjny stosowany jest zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2, ciąża nie jest prawdopodobna. Jeśli jednak doustny złożony produkt antykoncepcyjny nie był stosowany regularnie przed pierwszym niewystąpieniem krwawienia lub krwawienie z odstawienia nie pojawiło się dwukrotnie, przed dalszym stosowaniem doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

• Interakcje

Interakcje między doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi i innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji. Dotychczas w literaturze opisano następujące interakcje:

Metabolizm wątrobowy: Może dojść do interakcji z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne wątroby, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych, np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Możliwy wpływ na metabolizm wątrobowy odnotowano także dla inhibitorów proteazy HIV (np. rytonawiru) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) oraz ich kombinacji.

Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe: W niektórych raportach klinicznych opisywano zmniejszenie krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów pod wpływem stosowania pewnych antybiotyków (np. penicylin, tetracyklin), co może zmniejszać stężenie etynyloestradiolu.

Kobiety leczone którymkolwiek z wymienionych produktów leczniczych powinny, oprócz doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, stosować czasowo barierową metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę antykoncepcji. Podczas przyjmowania produktów indukujących enzymy

mikrosomalne wątroby, w trakcie leczenia oraz przez kolejnych 28 dni po jego zakończeniu, należy stosować barierową metodę antykoncepcji. Kobiety leczone antybiotykami (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny), powinny stosować barierową metodę antykoncepcji przez kolejne 7 dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Jeśli leczenie odbywa się w tym samym czasie co zakończenie przyjmowania tabletek z obecnego opakowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego, kolejne opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej przerwy w stosowaniu.

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych produktów leczniczych. Z tego względu, ich stężenie w osoczu lub w tkankach może być zwiększone (np. cyklosporyny) lub zmniejszone (np. lamotryginy).

Uwaga: W celu poznania możliwych interakcji, należy zapoznać się ze specjalistycznymi informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania produktów leczniczych.

- **Badania laboratoryjne**

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, osoczowe stężenia białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz frakcji lipidowych i (lub) lipoproteinowych osocza, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zwykle pozostają jednak w zakresie prawidłowych wartości laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczego Bonadea nie stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu Bonadea, musi przerwać stosowanie produktu. Obszerne badania epidemiologiczne nie wykazały jednak zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych u noworodków, których matki przyjmowały doustne złożone produkty antykoncepcyjne w okresie poprzedzającym zajście w ciążę, ani działania teratogennego w przypadkach, w których doustne złożone produkty antykoncepcyjne były nieumyślnie przyjmowane w okresie wczesnej ciąży.

Doustne złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i skład wydzielanego mleka. Z tego względu, doustne złożone produkty antykoncepcyjne nie powinny być stosowane w okresie karmienia piersią, do momentu odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka matek karmiących, chociaż brak jest dowodów ich szkodliwego działania na zdrowie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

4.8 Działania niepożądane

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

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane produktu zawierającego kombinację etynyloestradiolu i dienogestu, podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	retencja płynów

Zaburzenia psychiczne	często	obniżenie nastroju, zmieniony nastrój
	niezbyt często	zmniejszenie libido
	rzadko	zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy
	niezbyt często	migrena
Zaburzenia oka	rzadko	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, ból brzucha
	niezbyt często	wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	wysypka, pokrzywka
	rzadko	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	ból piersi, uczucie napięcia w piersiach
	niezbyt często	powiększenie piersi
	rzadko	upławy, wydzielina z piersi
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie masy ciała
	rzadko	zmniejszenie masy ciała

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień o ciężkich działaniach niepożądanych po przedawkowaniu. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z dróg rodnych. Nie istnieje specyficzna odtrutka i należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny i progestageny – produkty złożone
Kod ATC: G 03AA

Działanie antykoncepcyjne doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (COC, ang. Combined Oral Contraceptive) opiera się na współdziałaniu różnych czynników. Najważniejszym z nich jest hamowanie owulacji i zmiana śluzu szyjkowego.

Poza zapobieganiem ciąży, COC posiadają również inne korzystne właściwości, które oprócz działań niepożądanych (patrz punkty 4.8 oraz 4.4), mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji o wyborze tej metody antykoncepcji. Cykl staje się bardziej regularny, miesiączka jest często mniej bolesna, a krwawienie mniej obfite. Z tego względu występowanie niedoboru żelaza może być zmniejszone.

Składnik progestagenowy produktu Bonadea, dienogest, jest silną substancją o działaniu progestagennym, uważaną za jedyną pochodną nortestosteronu o działaniu antyandrogennym. Dowody działania antyandrogennego uzyskano w badaniu klinicznym z udziałem pacjentek chorych na zapalną postać trądziku pospolitego.

Dienogest wykazuje także korzystne działanie na profil lipidów zwiększając stężenie frakcji HDL.

Ponadto, udokumentowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka endometrium i jajnika. Poza tym, COC w dużych dawkach (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają częstość występowania torbieli jajnika, choroby zapalnej w obrębie miednicy mniejszej, łagodnych guzów sutka i ciąży pozamacicznej. Dotychczas nie zostało potwierdzone, czy powyższe dotyczy także COC stosowanych w małych dawkach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

➤ Dienogest

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, dienogest jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu równe 51 ng/ml jest osiągane po 2,5 godzinach od podania pojedynczej dawki. Dostępność biologiczna w połączeniu z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy krwi a nie wiąże się z białkiem transportowym dla hormonów płciowych (SHBG, ang. sex hormone binding globulin) ani białkiem wiążącym kortykosteroidy (CBG, ang. corticosteroid binding globulin). Około 10 % całkowitego stężenia w surowicy krwi występuje w postaci niezwiązanego steroidu, a 90 % wiąże się niespecyficznie z albuminami. Zwiększenie stężenia SHBG wywołane przez etynyloestradiol nie wpływa na wiązanie dienogestu z białkami surowicy. Objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji i sprzęgania z tworzeniem metabolitów nieaktywnych endokrynologicznie. Metabolity te są szybko usuwane z osocza, dlatego w ludzkim osoczu nie stwierdza się metabolitów poza dienogestem w postaci niezmienionej. Klirens całkowity po podaniu pojedynczej dawki wynosi 3,6 l/godzinę.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 8,5-10,8 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu jest wydalana w niezmienionej postaci z moczem. Metabolity są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 3:1. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi 14,4 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. Po zastosowaniu dawki dobowej, stężenie w surowicy zwiększa się około 1,5 razy, a stan stacjonarny osiągany jest po około 4 dobach.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy krwi równe około 67 pg/ml jest osiągane w czasie 1,5-4 godzin. Podczas wchłaniania i efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, etynyloestradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany, co daje średnią dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynoszącą około 44%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu, lecz niespecyficznie wiązany z albuminami surowicy (około 98%) i powoduje zwiększenie stężenia białka SHBG w surowicy krwi. Objętość dystrybucji wynosi około 2,8-8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol metabolizowany jest głównie na drodze aromatycznej hydroksylacji, jednakże powstają także duże ilości różnych metabolitów hydroksylowych i metylowych, w postaci wolnej lub sprzężonej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny wynosi 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu zmniejsza się w dwóch fazach, charakteryzowanych przez okresy półtrwania wynoszące około 1 godzinę i 10-20 godzin. Etynyloestradiol w postaci niezmienionej nie jest wydalany, a jego metabolity są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Liniowość lub nielineowość

Stan stacjonarny jest osiągany podczas drugiej połowy cyklu leczenia, kiedy stężenie produktu w surowicy jest dwukrotnie większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy jednak pamiętać, że steroidowe hormony płciowe mogą stymulować wzrost niektórych tkanek i nowotworów hormonozależnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Aqua Polish white 014.17MS

Hypromeloza (E 464)

Hydrokyspropyloceluloza (E 463)

Talk (E 553b)

Olej bawełniany uwodorniony

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu Bonadea są pakowane w termoformowane blistry z twardej folii PVC/PVDC i zgrzewanej folii aluminiowej.

Wielkości opakowań:

1 x 21 tabletek powlekanych

3 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19762

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

03/2013