

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 o znanym działaniu: 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 leczniczego Bonadea to okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym o średnicy około 6,2 mm i grubości około 2,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Widoczna poprawa leczenia objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia. Po 3-6 miesiącach leczenia, a następnie okresowo, należy ocenić czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

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

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Bonadea

Tabletki produktu leczniczego 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 nie zakończyć się przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

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

W trakcie długoterminowego przyjmowania produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z poniższymi zasadami mającymi zastosowanie we wskazaniu antykoncepcja.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego 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 leczniczego 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), systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego*

Stosowanie produktu leczniczego 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 zwyczajowej przerwie w stosowaniu lub okresie stosowania tabletek placebo poprzedniego doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego 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-tabletka, iniekcja, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. IUS, progestogen releasing intrauterine system)*

Przejście ze stosowania mini-tabletki 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 leczniczego można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie są wymagane dodatkowe metody antykoncepcji.

- *Stosowanie po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Stosowanie u kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego 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 miesięczkowego.

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 leczniczy 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 tabletkę, 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 działania antykoncepcyjnego. 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 śródcyklicznego.
- 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 wchłonięcia substancji czynnych 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 wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego Bonadea, bez stosowania przerwy w stosowaniu. W taki sposób możliwe jest kontynuowanie przyjmowania tabletek, według potrzeby, aż do skończenia tabletek z drugiego opakowania.

W tym czasie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Po okresie 7-dniowej przerwy w stosowaniu, należy kontynuować regularne przyjmowanie produktu leczniczego Bonadea.

Aby przesunąć termin rozpoczęcia krwawienia z odstawienia 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 śródcyklicznego i plamienia w okresie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeśli którykolwiek z tych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego.

- 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 tętnicznych 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
- 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 rodowego lub sutka).
- Krwawienie z pochwy o nierozpoznanej przyczynie.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir (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 Bonadea. W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Bonadea.

- ***Zaburzenia układu krążenia***

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Bonadea w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 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).

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ograniczone dane epidemiologiczne sugerują, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przy stosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest może być podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

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

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

¹Punkt 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.

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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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 1). Stosowanie produktu leczniczego Bonadea jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela 1: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka

Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz 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	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego 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 Bonadea nie przerwano odpowiednio wcześniej
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 żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli zylaków 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 spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;

- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych 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 2). Stosowanie produktu leczniczego Bonadea jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych 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 2: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne 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 ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych 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
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 być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, odcieżałość, 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

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 przypadków raka 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 niestosujących 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 krwotoki do jamy brzusznej. Jeśli u pacjentki stosującej doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecne są: silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku do jamy brzusznej, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę możliwość obecności guza wątroby.

- **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 ciężyżnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyńioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyńioruchowego.

W przypadku ostrych i przewlekłych zaburzeń czynności wątroby niezbędne może być 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 Leśniowskiego-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.

Wymagane badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Bonadea należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest ciężą. 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 Bonadea 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 standardów postępowania 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.

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 śródcykliczne). 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 łzyczkowania 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 gdy krwawienie z odstawienia nie pojawiło się dwukrotnie, przed dalszym stosowaniem doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych, u pacjentek leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. hepatitis C virus infection) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) do wartości ponad 5-krotnie większych niż górna granica normy, wystąpiło istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy 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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Bonadea

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, których następstwem może być zwiększenie klirensu hormonów płciowych, i które mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje na ogół w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli leczenie trwa dłużej niż przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, następne opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez stosowania zwyczajowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie długoterminowe

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

Następujące interakcje opisywano w literaturze:

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

Produkty lecznicze wywierające zmienny wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych

Jednoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając skojarzenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy uwzględnić możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet leczonych inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne możliwych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

Dawki etorykoksylu wynoszące od 60 do 120 mg/dobę podawane równocześnie ze złożonym doustnym produktem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowały zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6-krotnie.

Oddziaływanie produktu leczniczego Bonadea na inne produkty lecznicze

Doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe jak i tkankowe tych substancji mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyna) jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

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

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Bonadea przed rozpoczęciem terapii tym połączeniem leków, muszą zastosować inną, alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu leczniczego Bonadea można wznowić po 2 tygodniach od zakończenia leczenia tym połączeniem leków.

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 (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz frakcji lipidowych i (lub) lipoproteinowych osocza, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj jednak pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Bonadea nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Bonadea, musi przerwać stosowanie produktu leczniczego. 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.

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

Karmienie piersią

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 produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

4.8 Działania niepożądane

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 niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (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 naczyniowe	rzadko	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
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.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z antykoncepcją doustną (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa. Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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 03AA16

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 leczniczego 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 nieliniowość

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 w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i 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 metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

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

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 nieliniowość

Stan stacjonarny jest osiągany podczas drugiej połowy cyklu leczenia, kiedy stężenie produktu leczniczego 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:

AquaPolish white 014.17 MS zawierający:
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 leczniczego Bonadea są pakowane w termoformowane blistry z twardej folii PVC/PVDC i zgrzewanej folii aluminiowej.

Wielkości opakowań:

1 × 21 tabletek powlekanych

3 × 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19762

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 luty 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 stycznia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2017