

## 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 54,3 mg laktozy (w postaci 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych chorób 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.

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. Tabletka 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 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 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).

### **Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji**

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Bonadea wskazany jest tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

#### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Bonadea nie jest wskazany u kobiet po menopauzie.

#### *Pacjentki z niewydolnością wątroby*

Produkt leczniczy Bonadea jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz również punkt 4.3.

#### *Pacjentki z niewydolnością nerek*

Dla produktu leczniczego Bonadea nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentek z niewydolnością nerek. Dostępne dane nie wskazują na zmianę leczenia w tej grupie pacjentek.

### **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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
  - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
  - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
  - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
  - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
  - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
    - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
    - ciężkie nadciśnienie tętnicze
    - ciężka dyslipoproteinemia
- 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.
- Produkt leczniczy Bonadea jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem, rytonawir i dazabuwirem, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Bonadea. W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych 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 6<sup>1</sup> kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ograniczone dane epidemiologiczne sugerują, że ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej 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 choroby zakrzepowo-zatorowej 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.

<sup>1</sup>Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

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

### **Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela 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 choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela 1: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej.**

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

Czynnik ryzyka	Uwagi
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Bonadea nie przerwano odpowiednio wcześniej
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję 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. „spłylenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

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

### **Ryzyko 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.**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (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, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

### • *Nowotwory*

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.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

- **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, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno – mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

Egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioworuchowego.

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.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

### **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 łyżeczkowania 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.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **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 wątrobowe 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 wątrobowe 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/HCV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy 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)*

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Znaczenie kliniczne możliwych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. itraconazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy 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.

Podczas jednoczesnego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych i antybiotyków, takich jak: penicyliny i tetracykliny, odnotowano przypadki wystąpienia ciąży. Jednak mechanizm tego działania nie został wyjaśniony.

#### **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).

Jednak na podstawie badań *in vitro*, hamowanie enzymów CYP przez dienogest jest mało prawdopodobne w dawkach terapeutycznych.

*In vitro*, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również inhibitorem mechanizmu opartego na CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

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

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dasabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Bonadea przed rozpoczęciem terapii tymi skojarzeniami leków przeciwwirusowych, 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 tymi połączeniami leków przeciwwirusowych.

### **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 fibrylizy. 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.

Podjmując 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.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie zaobserwowano wpływu produktu leczniczego Bonadea na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u kobiet, które stosowały Bonadea jako doustny środek antykoncepcyjny lub w leczeniu trądziku o umiarkowanym nasileniu są ból głowy i ból piersi. Występują one u  $\geq 1\%$  kobiet.

Ciężkie działania niepożądane to tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (N = 4942) z produktem leczniczym zawierającym etynylestradiol i dienogest, w obu wskazaniach, podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego zawierającego kombinację etynylestradiolu i dienogestu, podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością ich występowania: często (1/100 do <1/10); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do <1/100); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1 000).

Inne działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, dla których częstość występowania nie została oszacowana, są wymienione w kolumnie jako częstość "nieznana".

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zapalenie pochwy, zapalenie sromu i pochwy, kandydoza pochwy lub inne zakażenia grzybicze sromu i pochwy
	rzadko	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze, kandydozy, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, infekcja wirusowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rzadko	mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	nadwrażliwość
	nieznana	nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczyń ruchowego
Zaburzenia endokrynologiczne	rzadko	wirylizm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	zwiększony apetyt
	rzadko	anoreksja
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	obniżenie nastroju,
	rzadko	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenna, bezsenność, zaburzenia snu, agresja
	nieznana	zmiany nastroju, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy, migrena
	rzadko	udar mózgu, zaburzenia krążenia mózgowego, dystonia
Zaburzenia oka	rzadko	zespół suchego oka, podrażnienie oczu, oscylipsja, zaburzenia widzenia
	nieznana	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika	rzadko	nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia słuchu,
Zaburzenia serca	rzadko	zaburzenia układu sercowo- naczyniowego, tachykardia <sup>1</sup>
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	nadciśnienie, niedociśnienie
	rzadko	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i tętnicze zaburzenia zakrzepowo- zatorowe, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie rozkurczowe, ortostatyczne zaburzenia krążenia, uderzenia gorąca, żylaki, zaburzenia żył, ból żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	astma, hiperwentylacja

Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	ból brzucha <sup>2</sup> , nudności, wymioty, biegunka
	rzadko	zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	trądzik, łysienie, wysypka <sup>3</sup> , świąd <sup>4</sup>
	rzadko	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, wyprysk, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, hirsutyzm, zaburzenia skóry, reakcje skórne, objaw „skórki pomarańczowej”, naczyniak gwiaździsty
	nieznana	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	rzadko	ból pleców, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, ból kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	ból piersi <sup>5</sup> ,
	niezbyt często	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia <sup>6</sup> , krwawienie śródcykliczne <sup>7</sup> , powiększenie piersi <sup>8</sup> , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, upławy, torbiel jajnika, ból w miednicy
	rzadko	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy, ból przydatków macicy, torbiel piersi, torbiele fibroidalne piersi, dyspareunia, mlekotok, zaburzenia, miesiączkowania
	nieznana	wydzielina z piersi
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	rzadko	ujawnienie obecności dodatkowej piersi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	zmęczenie <sup>9</sup>
	rzadko	ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, choroby grypopodobne, zapalenie, gorączka, drażliwość
	nieznana	zatrzymanie płynów
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zmiana masy ciała <sup>10</sup>
	rzadko	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia

<sup>1</sup> w tym zwiększona częstość pracy serca

<sup>2</sup> w tym bóle w górnej i dolnej części brzucha, dyskomfort i (lub) wzdęcie

<sup>3</sup> w tym wysypka plamista

<sup>4</sup> w tym świąd uogólniony

<sup>5</sup> w tym dyskomfort i tkliwość piersi

<sup>6</sup> w tym menorrhagia, hypomenorrhoea, oligomenorrhoea i brak miesiączki

<sup>7</sup> w tym krwawienie z pochwy, krwawienie i krwotok maciczny

<sup>8</sup> w tym przekrwienie i obrzmienie piersi

<sup>9</sup> w tym astenia i złe samopoczucie

<sup>10</sup> w tym zwiększenie, zmniejszenie i wahania masy ciała

\*Częstość występowania oszacowana na podstawie badań epidemiologicznych z udziałem grupy złożonych środków antykoncepcyjnych.

„Żyłne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe” obejmują następujące jednostki medyczne: zamknięcie obwodowych żył głębokich, zakrzepica i zator / zamknięcie naczyń płucnych, zakrzepica, zator i zawał / zawał mięśnia sercowego / incydenty naczyniowo-mózgowe nie określone jako zdarzenie związane z krwawieniem

#### 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 mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Działania niepożądane, o bardzo niskiej częstotliwości lub o opóźnionym występowaniu objawów, które są uznawane za związane z grupą złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zostały wymienione poniżej (patrz również punkt 4.3 i 4.4):

#### Nowotwory

- Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy raka piersi ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany.
- guzy wątroby (łagodne i złośliwe)

#### Inne stany

- Zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet z hipertriglicydemią
- Nadciśnienie tętnicze
- Wystąpienie lub pogorszenie objawów, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest rozstrzygnięty: żółtaczkę i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica pęcherzyka żółciowego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno

mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza związana z utratą słuchu, rak szyjki macicy

- Zaburzenia funkcji wątroby
- Zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność obwodową
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Ostuda

#### 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.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma doniesień o ciężkich działaniach niepożądanych po przedawkowaniu. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje specyficzna odtrutka i należy zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny - dawki stałe, 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.

W badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu (PASS) wykazano, że częstość wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wynosi od 7 do 10 na 10 000 kobietolat dla kobiet stosujących małą dawkę estrogenów w złożonych doustnych środkach antykoncepcyjnych (poniżej 50 mikrogramów etynyloestradiolu). Najnowsze dane wskazują, że częstość wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wynosi około 4 na 10 000 kobietolat dla kobiet, które nie są w ciąży, a które nie stosują złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i wynosi od 20 do 30 u kobiet w ciąży lub po porodzie.

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 osiągnięte 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 wydalane 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 osiągnięty 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 osiągnięte 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 wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

### *Liniowość lub nieliniowość*

Stan stacjonarny jest osiągnięty 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**

12/2022