

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete sadrže 0,03 mg etinilestradiola i 2 mg dienogesta.

Pomoćne tvari: sadrži laktozu, vidi dio 4.4.

Potpuni popis pomoćnih tvari naveden je u dijelu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, bijele filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Hormonska kontracepcija

4.2 Doziranje i način primjene

Kako uzimati Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete

Treba uzimati jednu tabletu svaki dan tijekom 21 uzastopnih dana.

Tabletu treba progutati cijelu (bez žvakanja) u otprilike isto vrijeme svaki dan, uz malo tekućine ako je potrebno.

Prvu tabletu treba istisnuti iz blister pakovanja na mjestu označenom danom u tjednu kada se počinje s uzimanjem (npr. „Pon“ ako se počinje u ponedjeljak).

Daljnje tablete treba uzimati prateći smjer strelice dok se ne završi s blisterom.

Nakon 21 dana slijedi period od 7 dana tijekom kojih se ne uzimaju tablete, a prijelomno krvarenje obično nastupa 2 do 4 dana nakon uzimanja zadnje tablete.

Nakon 7-dnevnog perioda, nastavlja se s uzimanjem tableta iz idućeg blistera, neovisno o tome je li krvarenje prestalo.

Kontracepcijska zaštita postoji i tijekom 7-dnevnog perioda u kojem se ne uzimaju tablete.

Početak primjene Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta

Kada se hormonska kontracepcija prethodno (tijekom zadnjeg menstruacijskog ciklusa) nije primjenjivala

Prvu tabletu treba uzeti prvog dana ciklusa tj. prvog dana krvarenja. Ako se tablete uzimaju pravilno, kontracepcijska zaštita postoji od prvog dana primjene.

Ako se s uzimanjem tableta počinje između drugog i petog dana menstruacije, treba primijeniti dodatne nehormonske metode kontracepcije (metode barijere) tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.

Prelazak s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv, vaginalni prsten, transdermalni flaster)

Ovisno o vrsti kombiniranog oralnog kontraceptiva koji se prethodno primjenjivao, uzimanje Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta treba početi dan nakon uobičajenog perioda bez uzimanja tableta koji slijedi nakon primjene zadnje aktivne tablete ili na dan nakon uzimanja zadnje aktivne tablete prethodnog kombiniranog oralnog kontraceptiva. Ako se primjenjivao vaginalni prsten ili transdermalni flaster, s primjenom Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta treba početi dan nakon uobičajenog perioda bez primjene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera.

Prelazak s pripravka koji sadržava samo progestagen (minipilula, implantat, injekcija) ili intrauterinog uloška

Ako je korisnica uzimala minipilulu, prelazak se može učiniti bilo koji dan. Kada se prelazi s implantata ili intrauterinog uloška, prvi dan primjene treba biti na dan njihovog uklanjanja, a kada se prelazi s injekcije tada prvi dan primjene treba biti u vrijeme iduće injekcije. U svim slučajevima, tijekom prvih sedam dana primjene Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta potrebno je primijeniti dodatne nehormonske metode kontracepcije (metoda barijere).

Primjena nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Može se odmah započeti s uzimanjem Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta. U ovom slučaju nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.

Primjena nakon poroda te nakon pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće (za primjenu tijekom dojenja vidjeti dio 4.6)

Budući da je rizik od tromboembolijskih događaja povećan u periodu neposredno nakon poroda, primjenu oralnih kontraceptiva treba odložiti najmanje 21 do 28 dana nakon poroda u žena koje ne doje ili nakon pobačaja u drugom tromjesečju. Tijekom prvih 7 dana primjene tableta, treba koristiti dodatne nehormonske metode kontracepcije (metoda barijere). Ukoliko je žena već imala spolni odnos, prije početka uzimanja tableta potrebno je isključiti trudnoću ili žena mora pričekati sljedeću menstruaciju.

Trajanje primjene

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete se mogu primjenjivati toliko dugo koliko je potrebna hormonska metoda kontracepcije i dok god nema zdravstvenih rizika koji bi sprečavali njihovu primjenu (uz redovite kontrole liječnika, vidjeti dio 4.4).

Postupak u slučaju propuštene tablete

Kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena ako se Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete ne uzimaju redovito.

Ako korisnica propusti uzeti tabletu ali ju uzme unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Nakon toga se korisnica treba vratiti uzimanju narednih tableta u uobičajeno vrijeme.

Ako je prošlo više od 12 sati od vremena kada je trebalo uzeti tabletu, kontracepcijska zaštita više nije potpuno osigurana. Što je propuštena tableta bliže završetku ciklusa primjene, to je veća mogućnost trudnoće.

U slučaju izostanka prijelomnog krvarenja koje obično slijedi nakon zaboravljene doze, potrebno je isključiti trudnoću prije početka primjene novog blistera.

U slučaju propuštanja tablete, treba slijediti sljedeća dva osnovna pravila:

1. Uzimanje tableta ne smije se prekinuti na više od 7 dana.
2. Redovito uzimanje tableta tijekom najmanje 7 dana potrebno je za učinkovitu supresiju hipotalamo-pituitarno-ovarijske osi.

Iz toga slijedi sljedeći pristup u slučaju propuštene tablete:

Korisnica treba čim prije uzeti zadnju propuštenu tabletu, čak i ako to znači da treba uzeti dvije tablete u jednom danu. Naredne tablete treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Također, tijekom sljedećih 7 dana potrebno je koristiti nehormonske metode kontracepcije.

Ako je korisnica samo jednom propustila uzeti tabletu tijekom drugog tjedna ciklusa primjene, nije potrebno koristiti dodatne mjere kontracepcije.

Ako je propušteno više od jedne tablete, potrebno je koristiti dodatne nehormonske metode kontracepcije dok se ne pojavi sljedeće prijelomno krvarenje.

1. Ako je ostalo manje od 7 dana između propuštene doze i posljednje tablete trenutnog blister pakiranja, s novim blister pakiranjem treba početi dan nakon uzimanja zadnje tablete iz trenutnog blistera (bez intervala u kojem se ne uzimaju tablete). U ovom slučaju vjerojatno neće biti prijelomnog krvarenja sve dok se ne završi s drugim blisterom. Međutim može doći do pojave probojnog krvarenja različitog intenziteta.
2. Druga mogućnost je da se nakon propuštene tablete prekine daljnje uzimanje tableta iz trenutnog pakiranja i odmah započne period bez uzimanja tableta. S uzimanjem tableta iz idućeg pakiranja se nastavlja nakon 7-dnevnog intervala bez uzimanja tableta, uključujući i dane u kojima je tableta zaboravljena.

Što učiniti u slučaju povraćanja ili proljeva

Ako dođe do povraćanja ili jakog proljeva unutar prva 4 sata nakon uzimanja Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta, može doći do nepotpune apsorpcije djelatnih tvari te je potrebno primijeniti dodatne mjere kontracepcije. Štoviše, trebaju se primijeniti iste smjernice kao u slučaju zaboravljene tablete (vidjeti „Postupak u slučaju zaboravljene tablete“). Ukoliko se želi nastaviti s uobičajenim rasporedom uzimanja tableta, dodatne tablete treba uzeti iz drugog blister pakovanja. U slučajevima kroničnih ili rekurentnih probavnih smetnji, potrebno je koristiti dodatne nehormonske metode kontracepcije i obavijestiti liječnika.

Odgadanje krvarenja

Da bi se odgodilo prijelomno krvarenje, korisnica treba nastaviti uzimati tablete iz sljedećeg blister pakiranja odmah, bez intervala u kojem se ne uzimaju tablete. Krvarenje se može odgoditi tako dugo koliko korisnica želi, ali ne i nakon završetka drugog blister pakiranja. Tijekom ovog perioda, povećana je mogućnost pojave probojnog krvarenja različitog intenziteta. Nakon uobičajenog 7-dnevnog intervala bez uzimanja tableta, korisnica se može vratiti preporučenom načinu uzimanju Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani oralni kontraceptivi kontraindicirani su u sljedećim slučajevima. Ako se tijekom primjene ovog lijeka pojavi bilo koje navedeno stanje, potrebno je odmah prekinuti daljnju primjenu:

- postojeća ili prijašnja venska tromboza (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija)

- postojeća ili prijašnja arterijska tromboza (npr. infarkt miokarda) i njezini prodromalni stadiji (npr. tranzitorna ishemijska ataka, angina pektoris)
- poznata predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu kao što je APC-rezistencija, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S ili druge trombogene koagulopatije, trombogene valvulopatije ili trombogene srčane aritmije)
- prethodni cerebrovaskularni incident
- pušenje u dobi iznad 30 godina (vidjeti dio 4.4)
- nekontrolirana hipertenzija
- šećerna bolest s vaskularnim promjenama
- anamneza migrene sa žarišnim neurološkim simptomima
- postojeći ili prijašnji pankreatitis ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom
- postojeći ili prijašnji poremećaji funkcije jetre, osim u slučaju normalne funkcije jetre (uključujući Dubin-Johnsonov i Rotorov sindrom)
- postojeći ili prijašnji maligni ili benigni tumori jetre
- utvrđeni ili sumnja na maligne tumore ovisne o steroidnim hormonima (npr. tumor dojke ili endometrija)
- neobjašnjeno vaginalno krvarenje
- neobjašnjena amenoreja
- trudnoća ili sumnja na trudnoću
- preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koju pomoćnu tvar lijeka.

Prisutnost ozbiljnog faktora rizika ili nekoliko faktora rizika za vensku ili arterijsku vaskularnu bolest može, ovisno o vrsti i težini, predstavljati kontraindikaciju (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Razlozi za trenutni prekid primjene Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta (uz kontraindikacije navedene u dijelu 4.3):

- trudnoća ili sumnja na trudnoću
- prvi znakovi flebitisa ili znakovi moguće tromboze (uključujući retinalnu trombozu), embolije ili infarkta miokarda
- trajno povišen krvni tlak iznad 140/90 mmHg. Ponovna primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva dolazi u obzir čim se vrijednosti krvnog tlaka vrata na normalu uz antihipertenzivno liječenje
- planirana operacija (najmanje 4 tjedna ranije) i/ili produljena imobilizacija (npr. nakon ozljede). Uzimanje tableta treba započeti najmanje 2 tjedna nakon potpune remobilizacije
- prva pojava migrene ili pogoršanje migrene
- ako se pojavi neuobičajeno česta, trajna ili jaka glavobolja te ako se iznenada jave fokalni neurološki simptomi (mogući prvi znakovi moždanog udara)
- jaka bol u epigastriju, hepatomegalija ili znakovi krvarenja u abdomenu (mogući znakovi tumora jetre)
- pojava žutice, hepatitis, generalizirani pruritus, kolestaza i abnormalne vrijednosti funkcije jetre. Metabolizam steroidnih hormona je smanjen kod oštećene funkcije jetre.
- akutna dekompenzacija šećerne bolesti
- prva pojava ili ponovno javljanje porfirije

Poremećaji/faktori rizika koji zahtijevaju poseban medicinski nadzor

- poremećaji funkcije srca i bubrega, jer etinilestradiol može dovesti do zadržavanja tekućine

- površinski flebitis, značajna sklonost varikozitetima, poremećaji periferne cirkulacije, jer to može biti povezano s nastankom tromboze
- porast krvnog tlaka (do 140/90 mmHg ili više)
- poremećaji metabolizma lipida. U korisnicima s poremećajima metabolizma lipida, etinilestradiol (estrogenska komponenta u Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženim tabletama) može dovesti do značajnog porasta triglicerida u plazmi što može rezultirati pankreatitisom i drugim komplikacijama (vidjeti dio 4.3)
- anemija srpastih stanica
- prijašnja bolest jetre
- poremećaji žučnog mjehura
- migrena
- depresija. Potrebno je utvrditi je li depresija povezana s primjenom Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta. Ako je potrebno, treba primijeniti druge nehormonske metode kontracepcije.
- smanjena tolerancija glukoze/šećerna bolest. Budući da kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, možda će biti potrebne promjene doze inzulina ili drugih antidijabetika
- pušenje
- epilepsija. Ako dođe do povećanja epileptičkih napada za vrijeme uzimanja Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta, treba razmisliti o primjeni drugih metoda kontracepcije
- chorea minor (Sydenhamova koreja)
- kronična upalna bolest crijeva (Chronova bolest, ulcerativni kolitis)
- hemolitički uremični sindrom
- fibroidi maternice
- otoskleroza
- produljena imobilizacija
- pretilost
- sistemski eritematozni lupus
- žene starije od 40 godina

Ozbiljni neželjeni učinci kombiniranih oralnih kontraceptiva

Uzimanje kombiniranih oralnih kontraceptiva povezano je s povećanim rizikom od različitih ozbiljnih poremećaja kao što je infarkt miokarda, tromboembolija, moždani udar i neoplazije jetre. Rizik morbiditeta i mortaliteta još je veći ako postoje drugi faktori rizika kao što je povišen krvni tlak, hiperlipidemija, prekomjerna tjelesna težina i šećerna bolest.

Pušenje povećava rizik od ponekad ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava hormonskih kontraceptiva. Ovaj rizik se povećava s dobi i pušenjem. Stoga žene starije od 30 godina ne smiju pušiti tijekom primjene hormonskih kontraceptiva. Ako korisnice ne mogu prestati pušiti, treba koristiti druge metode kontracepcije (vidjeti dio 4.3).

Tromboembolijske bolesti i drugi vaskularni poremećaji

a) Infarkt miokarda

Uzimanje oralnih kontraceptiva povezano je s povećanim rizikom od infarkta miokarda. Ovaj rizik naročito postoji u žena s drugim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti.

b) Cerebrovaskularna bolest

Kombinirani oralni kontraceptivi povećavaju relativni i apsolutni rizik od cerebrovaskularnih događaja (ishemični i hemoragični moždani udar). Ovaj rizik je najveći u žena starijih od 35 godina s hipertenzijom koje puše.

Faktori rizika za arterijske tromboembolijske komplikacije uključuju:

- pušenje
- starija dob
- poremećaji metabolizma lipida
- pretilost
- hipertenzija
- šećerna bolest
- srčana valvulopatija
- fibrilacija atrija
- određeni tipovi nasljedne ili stečene trombofilije (obiteljska predispozicija, npr. arterijska tromboza u braće/sestara ili roditelja u mlađoj dobi može biti pokazatelj)
- migrena, osobito migrena s fokalnim neurološkim simptomima.

Ako su prisutni faktori rizika za kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, kombinirani oralni kontraceptivi moraju se primjenjivati s oprezom.

c) Venska tromboza i tromboembolija (VTE)

Primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva nosi povećan rizik od VTE. Dodatni rizik je najveći tijekom prve godine prve primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Kada se uzimaju kombinirani oralni kontraceptivi, ovaj povećani rizik je manji nego rizik tijekom trudnoće koji se procjenjuje na oko 60 slučajeva na 100 000 trudnoća. VTE je fatalna u 1-2% slučajeva.

Apsolutni rizik od VTE (incidencija) s kombiniranim oralnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel i 0,03 mg etinilestradiola iznosi otprilike 20 slučajeva na 100 000 žena koje su uzimale ovaj kontraceptiv jednu godinu.

Rezultati opservacijskih studija nisu dokazali različit rizik za ovaj oralni kontraceptiv u usporedbi s kombiniranim oralnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel.

Pri korištenju oralnih kontraceptiva zabilježen je 2 do 4 puta veći relativni rizik od postoperativnih tromboembolijskih komplikacija. U žena s predispozicijom, relativni rizik od venske tromboze je dva puta veći od onoga u žena bez takve predispozicije. Ako je moguće, primjenu oralnih kontraceptiva treba prekinuti barem 4 tjedna prije predviđene operacije ili produljene imobilizacije i ne smije se ponovno započeti s primjenom najmanje dva tjedna nakon potpune mobilizacije. Ako primjena nije prekinuta na vrijeme, treba razmotriti primjenu profilakse tromboze.

Kod primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva, rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija dodatno se povećava:

- s godinama starosti
- u određenim slučajevima nasljedne/stečene trombofilije (pozitivna obiteljska anamneza, npr. venska tromboembolija u braće/sestara ili roditelja u mlađoj dobi može biti pokazatelj)
- u slučaju pretilosti (indeks tjelesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- tijekom prva tri do četiri tjedna nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju (vidjeti poglavlje 4.2).

Ne postoji suglasnost u vezi značaja varikoznih vena i površinskog flebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Ostali poremećaji u kojima mogu biti zahvaćene krvne žile uključuju sistemski eritemski lupus, hemolitički uremični sindrom i kronična upalna bolest crijeva (Chronova bolest i ulcerativni kolitis).

Treba imati na umu povećan rizik za pojavu puerperalnih tromboembolijskih događaja.

Simptomi venske ili arterijske tromboze mogu biti:

- neuobičajena bol ili oticanje jedne noge
- akutna jaka bol u prsima koja se može širiti u lijevu ruku
- akutna dispneja
- akutni kašalj
- neuobičajena, jaka ili trajna glavobolja
- iznenadni djelomični ili potpuni gubitak vida
- diplopija
- nejasan govor ili afazija
- vrtoglavica
- kolaps sa ili bez fokalnih napada
- iznenadna slabost ili izražena obamrlost, unilateralna ili lokalizirana na jednom dijelu tijela
- motoričke smetnje
- akutni abdomen

Onkološke bolesti

Dojka

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je malo povećan rizik (RR=1,24) od karcinoma dojke u žena koje trenutno koriste kombinirane oralne kontraceptive. Tijekom 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva ovaj se povećan rizik postepeno vraća na osnovni rizik povezan s dobi. Zbog činjenice da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke u žena koje uzimaju ili su prije uzimale kombinirane oralne kontraceptive mali je u odnosu na opći rizik od nastanka karcinoma dojke.

Cerviks

Nekoliko epidemioloških studija pokazuju da dugotrajna primjena hormonskih kontraceptiva predstavlja faktor rizika za razvoj karcinoma grlića maternice u žena s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV). Međutim, još treba razjasniti u kojoj mjeri na ovaj nalaz utječu drugi faktori (npr. razlike u broju spolnih partnera ili primjena mehaničkih metoda kontracepcije).

Jetra

Vrlo rijetko su tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježeni benigni adenomi jetre. U izoliranim slučajevima ovi su tumori rupturirali dovodeći do životno opasnog krvarenja u abdomenu. Tumore jetre treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi jake boli u epigastriju, hepatomegalije ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Ispitivanja su pokazala povećan rizik od razvoja hepatocelularnih karcinoma tijekom dugotrajne primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva, međutim ova vrsta tumora je iznimno rijetka.

Druge bolesti

Hipertenzija

Tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježen je porast krvnog tlaka, osobito u starijih žena i tijekom dugotrajne primjene. Ispitivanja su pokazala da učestalost hipertenzije raste s količinom progesterona. Ženama koje u anamnezi imaju bolesti povezane s hipertenzijom ili određene bolesti bubrega treba savjetovati da koriste druge metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kloazma

Može doći do pojave kloazme, osobito u žena koje u anamnezi imaju chloasma gravidarum. Stoga žene sa sklonošću kloazmi trebaju tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva izbjegavati izlaganje suncu i UV zračenju.

Nasljedni angioedem

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeno primijenjeni estrogene mogu uzrokovati ili pogoršati simptome angioedema.

Nepravilno krvarenje

U žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive zabilježeno je probojno krvarenje različitog intenziteta, osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci uzimanja. Stoga je procjena takvog intermenstruacijskog krvarenja svrhovita tek nakon otprilike 3 mjeseca primjene. Za takvu procjenu važna je vrsta i doza progesterona. Ako nepravilnosti u krvarenju perzistiraju ili se ponove nakon prethodno pravilnih ciklusa, treba uzeti u obzir nehormonske uzroke te provesti odgovarajuće dijagnostičke mjere kao i u svim slučajevima neuobičajenog vaginalnog krvarenja kako bi se isključila maligna bolest i trudnoća. Nakon što je isključena trudnoća i organski poremećaj, može se nastaviti s primjenom Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta ili se može prijeći na drugi hormonski kontraceptiv. Intermenstruacijsko krvarenje može biti znak smanjene kontracepcijske djelotvornosti (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.5).

U nekih žena može izostati redovno menstrualno krvarenje tijekom perioda u kojem se ne uzimaju tablete. Ako se prije izostanka krvarenja kontracepcijske tablete nisu uzimale u skladu s uputama ili ako je krvarenje izostalo tijekom 2 uzastopna ciklusa, prije nastavka primjene hormonske kontracepcije potrebno je isključiti trudnoću.

Nakon prekida primjene hormonskih kontraceptiva, može proći određeno vrijeme prije nego se menstrualni ciklus normalizira.

Smanjena djelotvornost

Kontracepcijska djelotvornost Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta može biti smanjena:

- u slučaju propuštanja tablete (vidjeti dio 4.2)
- u slučaju povraćanja ili proljeva (vidjeti dio 4.2)
- ako se istovremeno uzimaju određeni lijekovi (vidjeti dio 4.5)

Pri istovremenoj primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva i pripravaka gospine trave, preporuča se primjena dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Zdravstveni pregled/savjetovanje

Prije početka ili ponovnog uvođenja primjene oralnih kontraceptiva, potrebno je uzeti u obzir cjelokupnu anamnezu (uključujući obiteljsku anamnezu) i učiniti kompletni zdravstveni pregled vodeći računa o kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4) te redovito ponavljati preglede tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Opseg i učestalost pregleda treba utvrditi individualno. Osobito treba učiniti sljedeće pretrage: mjerenje krvnog

tlaka, pregled dojki, abdomena i organa u zdjelici uključujući citologiju grlića maternice kao i određivanje relevantnih laboratorijskih parametara.

Korisnice valja obavijestiti da primjena ovog kontraceptiva ne štiti od infekcije HIV-om i drugih spolno prenosivih bolesti.

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete adreže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije između djelatnih tvari Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta (etinilestradiol i dienogest) i drugih lijekova mogu povisiti ili sniziti serumske koncentracije oba spolna hormona.

Niske serumske koncentracije etinilestradiola/dienogesta mogu dovesti do učestalije pojave probojnog krvarenja i poremećaja menstrualnog ciklusa te mogu smanjiti kontracepcijsku djelotvornost Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta. Povišene serumske koncentracije etinilestradiola/dienogesta mogu dovesti do učestalijih i težih nuspojava.

Sljedeće djelatne tvari mogu smanjiti serumske koncentracije spolnih hormona sadržanih u Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženim tabletama:

- svi lijekovi koji povećavaju gastrointestinalni motilitet (npr. metoklopramid)
- djelatne tvari koje induciraju mikrosomalne enzime u jetri kao što su rifampicin, rifabutin, barbiturati, antiepileptici (npr. barbeksalon, karbamazepin, okskarbamazepin, fenitoin, primidon, topiramat i felbamat), grizeofulvin, modafinil, gospina trava (*Hypericum perforatum*). Pokazano je da inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) kao i njihove kombinacije mogu utjecati na metabolizam jetre.
- određeni antibiotici (npr. ampicilin, tetraciklin) u nekih žena, vjerojatno zbog smanjene enterohepatičke cirkulacije estrogena.

Ako se istovremeno uzimaju ove djelatne tvari i Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete, potrebno je koristiti dodatne nehormonske metode kontracepcije tijekom liječenja i prvih 7 dana nakon liječenja.

Kod primjene djelatnih tvari koje smanjuju serumske koncentracije spolnih hormona putem indukcije jetrenih mikrosomalnih enzima, dodatne nehormonske metode kontracepcije treba koristiti do 28 dana nakon završetka liječenja tim lijekovima. Ako se istovremena primjena lijekova koji sadrže ove djelatne tvari nastavi i nakon uzimanja zadnje tablete u blister pakovanju, sljedeće blister pakovanje treba započeti odmah nakon zadnje tablete trenutnog pakovanja, bez uobičajenog perioda pauze bez tableta.

Ako je potrebna dugotrajna terapija s ovim djelatnim tvarima, treba razmotriti prelazak na nehormonsku metodu kontracepcije.

Slijedeće djelatne tvari mogu povećati serumske koncentracije spolnih hormona sadržanih u Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženim tabletama:

- djelatne tvari koje inhibiraju sulfatiranje etinilestradiola u stijenci crijeva, npr. askorbinska kiselina ili paracetamol

- atorvastatin (povećava AUC etinilestradiola za 20%)
- djelatne tvari koje inhibiraju mikrosomalne enzime u jetri, kao što su imidazolski antimikotici (npr. flukonazol), indinavir i troleandomicin.

Spolni hormoni sadržani u Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženim tabletama mogu utjecati na biotransformaciju drugih djelatnih tvari:

- inhibicijom jetrenih mikrosomalnih enzima što rezultira povećanjem serumske koncentracije djelatnih tvari kao što je diazepam (i neki drugi benzodiazepini), ciklosporin, teofilin i glukokortikoidi
- indukcijom glukuronidacije u jetri što rezultira niskim serumskim koncentracijama npr. klofibrata, paracetamola, morfija, lorazepama (i nekih drugih benzodiazepina) i lamotrigina.

Budući da su *in vitro* ispitivanja pokazala da dienogest pri relevantnim koncentracijama ne inhibira enzime citokroma P450, ne očekuju se interakcije s odgovarajućim lijekovima.

Potrebno je provjeriti sažetak opisa svojstava svakog propisanog lijeka zbog mogućih interakcija s Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženim tabletama.

Potreba za inzulinom ili oralnim antidijabeticima može biti promijenjena zbog učinaka kontraceptiva na toleranciju glukoze.

Interakcije s rezultatima laboratorijskih pretraga

Tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva može doći do promjene rezultata određenih laboratorijskih pretraga, uključujući testove funkcije jetre, nadbubrežne žlijezde, bubrega i štitnjače, razine proteinskih nosača u plazmi (npr. SHBG, lipoproteini), parametre metabolizma ugljikohidrata, koagulacije i fibrinolize. Vrsta i opseg takvih promjena dijelom ovise o dozi primijenjenih hormona.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Prije primjene ovog lijeka, trudnoća se mora isključiti. Ako dođe do trudnoće tijekom uzimanja Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta, primjena se mora odmah prekinuti.

U opsežnim epidemiološkim ispitivanjima nije zabilježen povećan rizik od malformacija u djece čije su majke uzimale kombinirane oralne kontraceptive prije trudnoće. Većina dosad provedenih epidemioloških ispitivanja nije pokazala teratogene učinke kada su se kombinirani oralni kontraceptivi slučajno uzimali tijekom rane trudnoće. Takva ispitivanja nisu provedene s Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženim tabletama.

Dostupni podaci o primjeni kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol/dienogest tijekom trudnoće previše su ograničeni za donošenje zaključaka o negativnim učincima Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta na trudnoću i fetalno/neonatalno zdravlje. Trenutno nisu dostupni relevantni epidemiološki podaci.

Ispitivanja na životinjama pokazala su neželjene učinke tijekom gestacije i laktacije (vidjeti dio 5.3). Na temelju navedenih rezultata ispitivanja na životinjama, ne mogu se isključiti štetni hormonski učinci ovih djelatnih tvari. Međutim, opće iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima tijekom trudnoće nije dalo dokaze o neželjenim učincima u ljudi.

Dojenje

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete se ne smiju primjenjivati tijekom dojenja jer to može smanjiti izlučivanje mlijeka, a male količine djelatnih tvari lijeka prelaze u mlijeko. Ako je moguće, treba primjenjivati nehormonske metode kontracepcije sve do potpunog prestanka dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete nemaju utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Za teške nuspojave vidjeti dio 4.4.

Učestalost nuspojava lijeka istog sastava djelatnih tvari u kliničkim ispitivanjima (N=4.942), navedena je u sljedećoj tablici.

Nuspojave su prema učestalosti svrstane u skupine:

vrlo često $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

često $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)

manje često $\geq 1/1.000$ i $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$)

rijetko $\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$)

vrlo rijetko $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

nepoznata učestalost (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

organski sustavi (MedDRA v.12.0)	često	manje često	rijetko	nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		vaginitis/vulvovaginitis, vaginalna kandidijaza ili vulvovaginalne gljivične infekcije	salfingooforitis, infekcije mokraćnog sustava, cistitis, mastitis, cervicitis, gljivične infekcije, kandidijaza, oralni herpes, gripa, bronhitis, sinusitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, virusne infekcije	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			leiomiom maternice, lipom dojke	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	

Endokrini poremećaji			virilizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit	anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje	depresija, mentalni poremećaji, nesanica, poremećaji spavanja, agresija	promjene raspoloženja, smanjen libido, povećan libido
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, migrena	ishemični moždani udar, cerebrovaskularni poremećaji, distonija	
Poremećaji oka			suhoća očiju, iritacija oka, oscilopsija, pogoršanje vida	nepodnošljivost kontaktnih leća
Poremećaji uha i labirinta			iznenadni gubitak sluha, tinitus, vrtoglavica, pogoršanje sluha	
Srčani poremećaji			kardiovaskularni poremećaji, tahikardija ¹	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, hipotenzija	tromboza/plućna embolija, tromboflebitis, dijastolička hipertenzija, ortostatska disregulacija, valovi vrućine (valunzi), varikozne vene, neugoda i bol u venama	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			astma, hiperventilacija	
Poremećaji probavnog sustava		bol u trbuhu ² , mučnina, povraćanje, proljev	gastritis, enteritis, dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne, alopecija, osip ³ , pruritus ⁴	alergijski dermatitis, atopijski dermatitis/neurodermatitis, ekcem, psorijaza, hiperhidroza, kloazma, poremećaji pigmentacije/hiperpigmentacija, seboreja, prhut, hirzutizam, promjene kože, kožne reakcije, koža poput narančine kore, spider naevus	urtikarija, erythema nodosum, erythema multiforme

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bolovi u leđima, muskuloskeletne smetnje, mijalgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bolovi u dojkama ⁵	nepravilno krvarenje ⁶ , intermenstrualno krvarenje ⁷ , povećanje dojki ⁸ , edem dojki, dismenoreja, vaginalni iscjedak, ciste na jajnicima, bol u zdjelici	cervikalna displazija, ciste na adneksima, bol u adneksima, ciste dojke, fibrocistična mastopatija, dispareunija, galaktoreja, menstruacijski poremećaji	sekrecija iz dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor ⁹	bol u prsima, periferni edem, simptomi nalik na gripu, upala, pireksija, razdražljivost	zadržavanje tekućine
Pretrage		promjene tjelesne težine ¹⁰	porast triglicerida u krvi, hiperkolesterolemija	
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			manifestacije asimptomatske akcesorne dojke	

¹ Uključujući povećanu frekvenciju srca

² Uključujući bol u gornjem i donjem abdomenu, smetnje u abdomenu, nadutost (flatulencija)

³ Uključujući makularni egzantem

⁴ Uključujući generalizirani pruritus

⁵ Uključujući neugodu i osjetljivost u dojkama

⁶ Uključujući menoragiju, hipomenoreju, oligomenoreju i amenoreju

⁷ Sastoji se od vaginalnog krvarenja i metroragije

⁸ Uključujući povećanje/oticanje dojki

⁹ Uključujući asteniju i malaksalost

¹⁰ Uključujući povećanje, gubitak i fluktuacije tjelesne težine

Pri opisivanju određene nuspojave, u svakom slučaju je naveden najviše odgovarajući MedDRA izraz (verzija 12.0). Međutim, treba uzeti u obzir i sinonime ili povezane poremećaje koji nisu navedeni.

Sljedeće teške nuspojave zabilježene su u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, a opisane su u poglavlju 4.4.

- venski tromboembolijski poremećaji
- arterijski tromboembolijski poremećaji
- cerebrovaskularni događaji
- hipertenzija
- hipertrigliceridemija
- primjene u toleranciji glukoze ili učinak na perifernu inzulinsku rezistenciju
- tumori jetre (benigni i maligni)
- poremećaj funkcije jetre
- kloazma

- u žena s nasljednim angioedemom, egzogeno primijenjeni estrogenu mogu precipitirati ili pojačati simptome angioedema
- pojava ili pogoršanje poremećaja čija povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije utvrđena: žutica i/ili pruritus povezani s kolestazom, stvaranje žučnih kamenaca, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitični uremični sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom, Chronova bolest, ulcerozni kolitis, karcinom vrata maternice.

Učestalost karcinoma dojke malo je povećana u žena koje uzimaju oralne kontraceptive. Budući da se karcinom dojke rijetko pojavljuje u žena mlađih od 40 godina, broj dodatnih slučajeva malen je u usporedbi s ukupnim rizikom. Nema poznate uzročne povezanosti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva. Za daljnje informacije, vidi dijelove 4.3 i 4.4.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja kombiniranim oralnim kontraceptivima u odraslih i djece mogu uključivati: mučninu, povraćanje, napetost u grudima, stupor, bol u trbuhu, omamljenost/umor; u žena i djevojaka može doći do vaginalnog krvarenja. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, Progestageni i estrogenu, fiksne kombinacije.

ATK klasifikacija: G03AA

Donella 0,03 mg+2 mg filmom obložene tablete su kombinirani oralni kontraceptiv s antiandrogenim djelovanjem koji se sastoji od etinilestradiola (estrogen) i dienogesta (progestagen).

Kontracepcijski učinak Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta temelji se na interakciji različitih faktora pri čemu su inhibicija ovulacije i promjene vaginalnog sekreta najvažnije.

Antiandrogeni učinak kombinacije etinilestradiola/dienogesta bazira se, između ostalog, na smanjenju koncentracije androgena u serumu.

Etinilestradiol

Etinilestradiol je snažan, oralno aktivan, sintetički estrogen. Poput prirodnog estradiola, etinilestradiol ima proliferativni učinak na epitel ženskih spolnih organa. Stimulira proizvodnju cervikalne sluzi, smanjuje njezinu viskoznost te povećava viskoelastičnost. Etinilestradiol potiče rast duktusa laktiferusa i inhibira laktaciju. Etinilestradiol stimulira ekstracelularno zadržavanje tekućine. Etinilestradiol utječe na metabolizam masti i ugljikohidrata, hemostazu, sustav renin-angiotenzin-aldosteron i proteinske nosače u serumu.

Dienogest

Dienogest je derivat 19-nortestosterona s 10 do 30 puta nižim *in vitro* afinitetom za progesteronske receptore u usporedbi s drugim sintetičkim progestagenima. *In vivo* pokusi na životinjama pokazali su izražen progesteronski učinak i antiandrogeni učinak. *In vivo* dienogest nema značajnog androgenog, mineralokortikoidnog ili glukokortikoidnog učinka.

Doza samog dienogesta potrebna za inhibiciju ovulacije iznosi oko 1 mg/dan.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Etinilestradiol

Apsorpcija

Etinilestradiol se brzo i potpuno apsorbira nakon oralne primjene. Vršne koncentracije u serumu od otprilike 67 pg/ml postižu se otprilike 1,5 do 4 sata nakon primjene Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta. Etinilestradiol se opsežno metabolizira tijekom apsorpcije i prvog prolaska u jetri što rezultira prosječnom oralnom biorasploživosti od oko 44%.

Raspodjela

Etinilestradiol se u velikoj mjeri (otprilike 98%), ali nespecifično veže na serumske albumine i uzrokuje porast serumske koncentracije globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Apsolutni volumen raspodjele etinilestradiola iznosi 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se razgrađuje putem presistemske konjugacije u sluznici tankog crijeva i jetri. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom pri čemu dolazi do stvaranja raznih hidroksiliranih i metiliranih metabolita koji se detektiraju kao slobodni metaboliti ili kao glukuronid- ili sulfat konjugati u serumu. Etinilestradiol podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji.

Eliminacija

Serumske razine etinilestradiola smanjuju se u dvije faze koje su karakterizirane poluvijekom eliminacije od otprilike 1 sat odnosno 10-20 sati.

Etinilestradiol se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku. Metaboliti se izlučuju putem urina i žuči u omjeru 4:6.

Dienogest

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, apsorpcija dienogesta je brza i gotovo potpuna. Vršne koncentracije u serumu od 51 ng/ml postižu se nakon otprilike 2,5 sata od jednokratne primjene Donella 0,03 mg+2 mg filmom obloženih tableta. U kombinaciji s etinilestradiolom, zabilježena je apsolutna biorasploživost od otprilike 96%.

Raspodjela

Dienogest se veže na serumske albumine a ne veže se na SHBG ili CBG (globulin koji veže kortikosteroide). Otprilike 10% ukupne koncentracije djelatne tvari u serumu raspoloživo je kao slobodni steroid. 90% se nespecifično veže na albumin. Prividni volumen raspodjele dienogesta kreće se u rasponu od 37 do 45 l.

Biotransformacija

Dienogest se većinom razgrađuje putem hidroksilacije i konjugacije na metabolite koji su, sa endokrinološkog stajališta, primarno neaktivni. Budući da je eliminacija ovih metabolita vrlo brza, nisu nađeni značajni metaboliti pored nevezanog dienogesta u ljudskoj plazmi. Ukupni klirens (CL/f) nakon jednokratne primjene iznosi 3,6 l/h.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije dienogesta iznosi otprilike 9 sati. Tek se zanemarive količine dienogesta izlučuju bubrezima u nepromijenjenom obliku. Nakon oralne primjene 0,1 mg dienogesta po kg tjelesne težine, omjer urinarne naspram fekalne eliminacije iznosi 3,2. Otprilike 86% primijenjene doze se izlučuje unutar 6 dana, od čega se većina (43%) izlučuje urinom unutar prva 24 sata.

Stanje dinamičke ravnoteže

Razine SHBG ne utječu na farmakokinetiku dienogesta. Pri dnevnom unosu, razine djelatne tvari u serumu povećavaju se 1,5 puta pri čemu se stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon 4 dana primjene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični profil etinilestradiola dobro je poznat.

Zbog naglašenih razlika među vrstama, rezultati eksperimentalnih ispitivanja na životinjama imaju samo ograničenu prognostičku vrijednost za primjenu u ljudi.

U eksperimentalnih životinja, etinilestradiol je pokazao embrioletalan učinak čak i pri relativno niskim dozama; opažene su malformacije urogenitalnog trakta i feminizacija muških fetusa.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s dienogestom otkrila su tipične progesteronske učinke kao što su povećani preimplantacijski i postimplantacijski gubici, produljenu gestaciju i povećanu neonatalnu smrtnost potomaka. Plodnost potomaka bila je oštećena nakon visokih doza dienogesta u kasnoj gestaciji i tijekom laktacije.

Preklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala nisu pokazali posebne opasnosti za ljude osim onih već opisanih u drugim poglavljima ovog Sažetka opis svojstava lijeka i onih koji se općenito odnose na kombinirane oralne kontraceptive.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
maltodekstrin
magnezijev stearat

Ovojnica:

boja Opadry White 31F58914:
hipromeloza 15cP
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 4000
natrijev citrat dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Nema zabilježenih

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

21 (1x21) tableta u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

63 (3x21) tableta u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Farmal d.d., Branitelja domovinskog rata 8, 42230 Ludbreg, Republika Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/11-01/371

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04. travnja 2013./-

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

/