

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Donella 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Donella 0,03 mg + 2 mg filmom obložena tableta sadrži 0,03 mg etinilestradiola i 2 mg dienogesta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 48,529 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Donella 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, bijele filmom obložene tablete promjera 5,9-6,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormonska kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Donella treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE) te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Donella u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako uzimati lijek Donella

Tablete se moraju uzimati slijedeći upute iz teksta ispod. Kako bi se zadržala kontracepcijska učinkovitost, potrebno je slijediti upute iz dijela „Postupak u slučaju propuštenih tableta“.

Treba uzimati jednu tabletu svaki dan tijekom 21 uzastopnih dana. Tablete se moraju uzimati redosljedom navedenim na blister pakiranju, svakoga dana u približno isto vrijeme, s malo tekućine ako je potrebno. Sa sljedećim blister pakiranjem treba započeti nakon razdoblja bez uzimanja tableta u trajanju od 7 dana, tijekom kojeg se obično javlja prijelomno krvarenje. Ono obično počinje 2 do 3 dana nakon uzimanja posljednje tablete i možda ne završi do prije početka uzimanja sljedećeg pakiranja.

Kako početi s primjenom lijeka Donella

- *Kada se hormonska kontracepcija prethodno (tijekom zadnjeg menstruacijskog ciklusa) nije primjenjivala*
Prvu tabletu treba uzeti prvog dana ciklusa (tj. 1. dana krvarenja).
- *Prijelaz s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv/KHK)*
Žena mora započeti uzimati lijek Donella po mogućnosti na dan nakon posljednje tablete koja sadrži hormone prethodnog kombiniranog kontraceptiva, a najkasnije na dan nakon uobičajenog intervala bez tableta ili na dan nakon razdoblja uzimanja tableta placeba kombiniranog kontraceptiva.
- *Prijelaz s vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera*
Žena treba započeti primjenjivati lijek Donella po mogućnosti na dan uklanjanja zadnjeg prstena ili flastera, a najkasnije u predviđeno vrijeme sljedeće primjene.
- *Prijelaz s metode samo s progestagenom (samo progestagenska tableta, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava s postupnim oslobađanjem progestagena (IUS)*
Žena može bilo kojeg dana prijeći sa samo progestagenske tablete (s implantata ili IUS-a na dan njegova uklanjanja, s injekcije na dan kada bi trebala dobiti sljedeću injekciju), ali u svim tim slučajevima treba ju savjetovati da koristi dodatnu metodu kontracepcije poput barijerne metode tijekom prvih 7 dana uzimanja tablete.
- *Primjena nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće*
Može se odmah započeti s uzimanjem Donelle. U tom slučaju nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.
- *Primjena nakon poroda te nakon pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće*
Preporučuje se uzimanje lijeka Donella od 21 do 28 dana nakon poroda ili abortusa u drugom tromjesečju. Ako se počne s uzimanjem tableta kasnije, ženu treba posavjetovati da dodatno koristi mehaničku metodu tijekom prvih 7 dana. Međutim, ako se snošaj već dogodio, trudnoću treba isključiti prije početka primjene kombiniranog kontraceptiva ili žena mora pričekati prvu menstruaciju.

Za primjenu tijekom dojenja vidjeti dio 4.6.

Postupak u slučaju propuštenih tableta

Ako korisnica **propusti uzeti tabletu ali je 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 može biti smanjena.

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

1. Uzimanje tableta ne smije se prekinuti na više od 7 dana.
2. Odgovarajuća supresija osi hipotalamus-hipofiza-jajnici zahtijeva najmanje 7 dana neprekinutog uzimanja tableta.

Iz toga slijedi sljedeći pristup u slučaju propuštene tablete:

- Propuštene tablete u tjednu 1

Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Preostale se tablete onda uzimaju u uobičajeno vrijeme. Pored toga, barijerna metoda poput kondoma mora se koristiti tijekom sljedećih 7 dana. Ako se snošaj dogodio u prethodnih 7 dana, potrebno je uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što se više tableta propusti i što je bliže kraj blistera, veći je rizik od trudnoće.

- Propuštene tablete u tjednu 2

Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Preostale se tablete onda uzimaju u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da je žena uzimala tablete ispravno tijekom 7 dana koji prethode propuštenoj tableti, ostale kontracepcijske mjere nisu potrebne. Međutim, ako je propustila više od jedne tablete, ženu treba savjetovati da koristi dodatne mjere opreza tijekom 7 dana.

- Propuštene tablete u tjednu 3

Rizik od smanjene pouzdanosti je izvjesniji zbog nadolazećeg sedmodnevnog intervala bez tableta. Međutim, prilagođavanjem rasporeda doziranja ovaj se rizik još uvijek može spriječiti. Pridržavanjem bilo koje od dvije opcije prestaje potreba za korištenjem dodatnih kontracepcijskih mjera pod uvjetom da je žena tijekom 7 dana koji prethode propuštenoj tableti uzela ispravno sve tablete. Ako to nije slučaj, treba slijediti prvu od ove dvije opcije i također koristiti dodatne metode kontracepcije tijekom sljedećih 7 dana.

1. Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Preostale se tablete onda uzimaju u uobičajeno vrijeme. Sa sljedećim blister pakiranjem treba početi čim se trenutno pakiranje dovrši, tj. ne smije biti razmaka između pakiranja. Nije vjerojatno da će se prijelomno krvarenje pojaviti do kraja drugog pakiranja, ali korisnica može imati točkasto ili probojno krvarenje na dane kada uzima tablete.

2. Ženu se također može savjetovati da prekine uzimanje tableta iz trenutnog blister pakiranja. Potom mora uslijediti interval bez uzimanja tableta u trajanju do 7 dana uključujući dane na koje nije uzela tablete, a nakon toga može se započeti sa sljedećim blister pakiranjem.

Ako je žena propustila tablete i naknadno nije došlo do prijelomnog krvarenja u prvom intervalu bez uzimanja tableta, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće.

Što učiniti u slučaju gastrointestinalnih smetnji

U slučaju teških gastrointestinalnih smetnji, apsorpcija možda neće biti potpuna i potrebne su dodatne mjere kontracepcije. Ako se povraćanje pojavi unutar 3-4 sata nakon uzimanja tablete, potrebno je čim prije uzeti novu tabletu. Ako je prošlo više od 12 sati, vrijedi savjet u vezi propuštenih tableta opisan u ovom dijelu. Ako žena ne želi promijeniti svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu tabletu (tablete) iz drugog blister pakiranja.

Odgadanje prijelomnog krvarenja

Za odgodu mjesečnice, žena mora nastaviti s drugim blister pakiranjem lijeka Donella bez razdoblja u kojem ne uzima tablete. Produljenje se može nastaviti koliko žena želi sve do kraja drugog blister pakiranja. Tijekom produljenja žena može iskusiti probojno ili točkasto krvarenje. Redovito uzimanje lijeka Donella potom se nastavlja nakon uobičajenih 7 dana bez uzimanja tableta.

Da bi se menstruacija pomakla na drugi dan tjedna nego što je žena navikla prema trenutnom rasporedu uzimanja tableta, može ju se savjetovati da skрати nadolazeći interval bez uzimanja tableta za onoliko dana koliko želi. Što je kraći interval, veći je rizik da neće imati prijelomno krvarenje i da

će iskusiti probojno i točkasto krvarenje tijekom uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja (upravo kao i prilikom odgode menstruacije).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Donella je indicirana samo za primjenu nakon mjesečnice.

Stariji pacijenti

Nije primjenjivo. Donella nije indicirana nakon menopauze.

Pacijenti s oštećenjem jetre

Donella je kontraindicirana u žena s teškim jetrenim bolestima. Također vidjeti dio "Kontraindikacije".

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Donella nije osobito ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega. Dostupni podaci ne predlažu promjenu liječenja u ovoj populaciji pacijenata.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako se bilo koje od stanja pojavi po prvi put tijekom uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva, potrebno je odmah prekinuti uzimanje lijeka:

- **preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.**
- Prisutnost ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4.).
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.).
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija.
- postojeći ili prijašnji pankreatitis ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom
- postojeći ili prijašnji poremećaji funkcije jetre, osim ako je došlo do normalizacije funkcije jetre

- postojeći ili prijašnji tumori jetre (dobroćudni ili zloćudni)
- utvrđeni ili sumnja na maligne tumore ovisne o spolnim steroidnim hormonima (npr. tumor spolnih organa ili dojke)
- neobjašnjeno vaginalno krvarenje.

Lijek Donella kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Donella.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Donella.

U slučaju sumnje ili potvrđenog VTE ili ATE, korištenje KHK treba prekinuti. U slučaju da je započeta antikoagulantna terapija, potrebno je inicirati adekvatnu alternativnu kontracepciju zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarina).

Krvožilni poremećaji

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, fiksne kombinacije dienogest + etinilestradiol, kao što je Donella, mogu biti povezani i s do 1,6 puta većim rizikom od VTE. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog koji ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije sljedeće:

- koliki je rizik od VTE kod primjene KHK
- kako njezini individualni trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik
- da je rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Epidemiološka ispitivanja u žena koje uzimaju nisku dozu kombiniranih oralnih kontraceptiva (<50 µg etinilestradiola) pronašla su da će oko 6 do 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u godinu dana.

Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel u niskoj dozi, njih oko 6¹ razviti VTE u godinu dana.

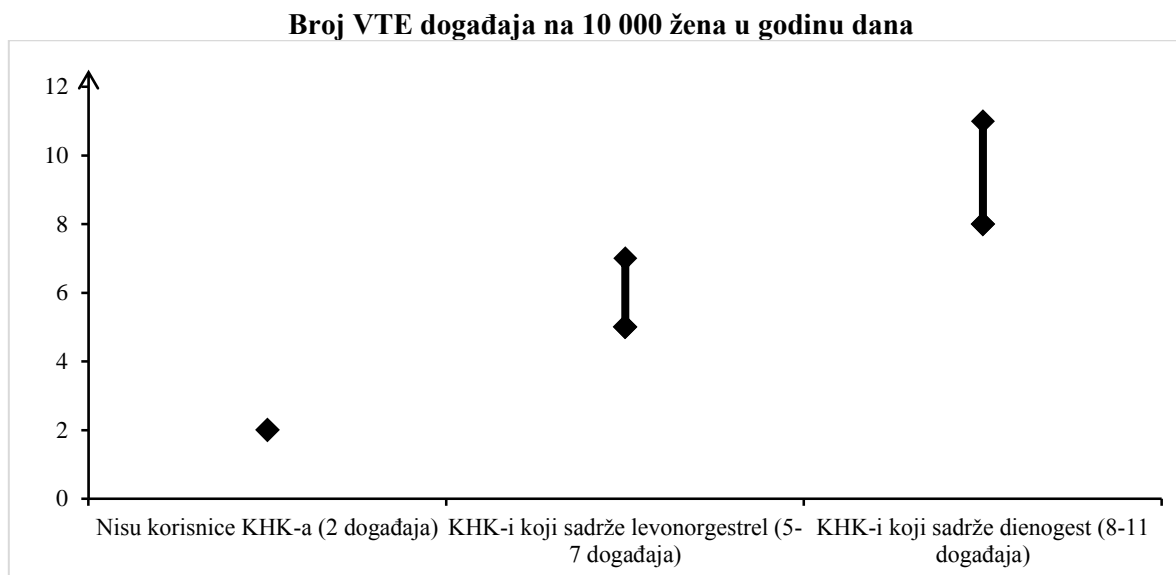
Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži dienogest i etinilestradiol, njih 8 do 11² razviti VTE u godinu dana.

¹ Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

² Temeljem podataka meta-analize procjenjuje se da je rizik od VTE za žene koje uzimaju KHK koji sadrži dienogest i etinilestradiol blago povećan u usporedbi s rizikom za žene koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel (omjer rizika [omjer ugroženosti] od 1,57 s rizikom raspona od 1,07 do 2.30).

Broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.



U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu 1).

Donella je kontraindicirana u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tableta/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući	Ako primjena lijeka Donella nije bila prethodno

putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju;
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu 2). Donella je kontraindicirana ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik.

Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirana hormonska kontracepcija (vidjeti dio 4.3).

Tablica 2: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Tumori

U nekim je epidemiološkim ispitivanjima uočen povećani rizik od karcinoma grlića maternice u žena koje su dugo uzimale KHK (> 5 godina), no i dalje postoje proturječja o tome u kojoj se mjeri taj nalaz može pripisati različitim učincima spolnog ponašanja i ostalim čimbenicima, poput humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je malo povećani relativni rizik (RR = 1,24) od karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KHK. Taj se dodatni rizik postupno gubi, tj. vraća na razinu odgovarajuću dobi, tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KHK-a. Budući da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju KHK ili su ga donedavno uzimale, malen je u usporedbi s ukupnim rizikom od karcinoma dojke.

U rijetkim slučajevima prijavljena je pojava dobroćudnih tumora jetre, a još rjeđe i zloćudnih tumora jetre u žena koje uzimaju KHK. U izoliranim slučajevima, ti su tumori prouzročili po život opasna krvarenja u trbušnu šupljinu. U žena koje uzimaju KHK, pri diferencijalnoj dijagnozi potrebno je razmotriti i mogućnost tumora jetre u slučajevima jake boli u gornjem dijelu trbušne šupljine, povećane jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja.

Maligne bolesti mogu biti opasne po život ili mogu imati smrtni ishod.

Ostala stanja

Žene s hipertrigliceridemijom ili obiteljskom anamnezom hipertrigliceridemije mogu biti pod povećanim rizikom od pankreatitisa prilikom uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako su prijavljena mala povećanja krvnog tlaka u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, rijetka su klinički značajna povećanja. Međutim, ako se tijekom uporabe KHK razvije održiva klinički značajna hipertenzija, potrebno je prekinuti primjenu KHK i liječiti hipertenziju. Kada se to smatra prikladnim, uporaba kombiniranog oralnog kontraceptiva može se nastaviti ako se uz terapiju antihipertenzivima postignu vrijednosti normalnog krvnog tlaka. Ako tijekom uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva kod prethodno postojeće hipertenzije, konstantno povišenog krvnog tlaka ili značajnog povišenja krvnog tlaka nema odgovarajućeg odgovora na terapiju antihipertenzivima, potrebno je prekinuti liječenje kombiniranim oralnim kontraceptivima.

U trudnoći i pri primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježena je pojava sljedećih stanja ili njihova pogoršanja, ali dokaz povezanosti s uporabom kombiniranih oralnih kontraceptiva ne može se potvrditi: žutica i/ili pruritus povezani s kolestazom; bilijarna litijaza; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitičko-uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogene mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se jetreni markeri ne vrate na normalnu razinu. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili pruritusa povezanog s kolestazom koji se prethodno javljao tijekom trudnoće ili tijekom prethodne primjene spolnih steroida iziskuje prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu imati utjecaj na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da bi se terapijski režim u dijabetičara koji uzimaju niske doze kombiniranih oralnih kontraceptiva (koji sadrže manje od 0,05 mg etinilestradiola) trebao mijenjati. Međutim, žene dijabetičarke treba pomno nadzirati, posebice kod ranih stadija primjene kombiniranih kontraceptiva.

Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa prijavljeni su tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Kloazma se može povremeno javiti, posebice kod žena s anamnezom kloazme gravidarum. Žene s tendencijom kloazmi trebaju izbjegavati izloženost suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Medicinski pregled

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja Donelle, potrebno je uzeti u obzir cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s Donellom u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Smanjena djelotvornost

Kontracepcijska djelotvornost lijeka Donella 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)

Smanjena kontrola ciklusa

Sa svim kombiniranim oralnim kontraceptivima može se javiti nepravilno krvarenje (točkasto ili prijelomno krvarenje) posebice tijekom prvih mjeseci uporabe. Stoga procjena bilo kojeg neredovitog krvarenja ima smisla samo nakon intervala prilagodbe od oko tri ciklusa.

Ako nepravilnosti u krvarenju ustraju ili se pojave nakon prethodno redovitih ciklusa potrebno je razmotriti nehormonske uzroke te su odgovarajuće dijagnostičke mjere indicirane za isključivanje maligniteta ili trudnoće. To može uključivati kiretažu.

Kod nekih žena prijelomno krvarenje možda se neće dogoditi tijekom intervala kada se tablete ne uzimaju. Ako se kombinirani oralni kontraceptivi uzimaju u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako se kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimali u skladu s uputama prije prvog izostanka prijelomnog krvarenja ili ako izostanu dva prijelomna krvarenja, mora se isključiti trudnoća prije nego što se nastavi s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Upozorenja o pomoćnim tvarima

Donella sadrži laktozu i natrij.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Za prepoznavanje mogućih interakcija potrebno je pročitati informacije o propisivanju lijekova koji se istodobno uzimaju

Učinci drugih lijekova na lijek Donella

Interakcije se mogu javiti s lijekovima koji induciraju mikrosomske enzime što može rezultirati povećanjem klirensa spolnih hormona te može dovesti do probojnog krvarenja i/ili izostanka djelovanja kontracepcije.

Postupanje

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može potrajati otprilike 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju privremeno primjenjivati mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije uz kombinirane oralne kontraceptive. Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnom terapijom te 28 dana nakon prekida liječenja. Ako se liječenje nastavi nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva odmah treba nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

Dugotrajno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime preporuča se korištenje druge pouzdane, nehormonske, metode kontracepcije.

Tvari koje povećavaju klirens KHK-a (smanjena učinkovitost KHK-a indukcijom enzima), npr.:

Barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te moguće također okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin i proizvodi koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva:

Kada se primjenjuju zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Krajnji rezultat ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički relevantan.

Stoga se trebaju provjeriti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva (inhibitori enzima):

Klinički značaj potencijalne interakcije s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Istovremena primjena jakih CYP3A4 inhibitora može povećati koncentraciju u plazmi estrogena odnosno progestina ili oboje.

Etorikoksib u dozama od 60 do 120 mg/dan pokazao je povećanje koncentracije u plazmi etinilestradiola od 1,4 do 1,6 puta, odnosno kada se uzima istodobno s kombiniranim hormonalnim kontraceptivima koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

Učinci lijeka Donella na druge lijekove

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. Slijedom toga, njihove se koncentracije u plazmi i tkivima mogu povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Međutim, *in vitro* ispitivanja pokazala su da inhibicija CYP enzima dienogestom pri primjeni u terapijskim dozama nije vjerojatna.

Klinički podaci ukazuju da etinilestradiol inhibira klirens CYP1A2 supstrata vodeći prema slabom (npr. teofilin) ili umjerenom (npr. tizanidin) povećanju njihove koncentracije u plazmi.

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvikom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga korisnice lijeka Donella moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Donella se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

Drugi oblici interakcija

Laboratorijske pretrage

Uzimanje kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske pokazatelje funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, na razine proteina u plazmi (nosači), npr. globulina koji veže kortikosteroide i/ili lipidne/lipoproteinske frakcije, pokazatelje metabolizma ugljikohidrata i pokazatelje koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar laboratorijskih referentnih raspona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Donella se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Prije primjene ovog lijeka, trudnoća se mora isključiti. Ako tijekom primjene Donelle dođe do trudnoće, primjena se mora odmah prekinuti.

U opsežnim epidemiološkim ispitivanjima KHK-a koji sadrže etinilestradiol nije zabilježen povećan rizik od malformacija u djece čije su majke uzimale kombinirane oralne kontraceptive prije trudnoće, ni teratogeni učinak nakon nehoteičnog uzimanja KHK-a tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su neželjene učinke tijekom trudnoće i dojenja (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.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene Donelle (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Dojenje

KHK mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu majčinog mlijeka i promijeniti njegov sastav. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u mlijeko. Te količine mogu utjecati na dojenče. Stoga se lijek Donella ne smije primjenjivati sve dok majka posve ne prestane dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U korisnica KHK-a, nisu uočeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava lijeka istog sastava djelatnih tvari u kliničkim ispitivanjima (N=4 942), navedena je u sljedećoj tablici 3.

Nuspojave su prema učestalosti svrstane u skupine učestalosti definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Organski sustavi	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		vaginitis/vulvovaginitis, vaginalna kandidijaza ili ostale vulvovaginalne gljivične infekcije	salpingo-ooforitis, 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	Pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema.
Endokrini poremećaji			virilizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit	anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje	depresija, mentalni poremećaji, nesanic, poremećaji spavanja,	promjene raspoloženja, smanjen libido,

			agresija	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 ³	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, hipotenzija	venska/arterijska tromboembolija (VTE/ATE), plućna embolija, tromboflebitis, dijastolička hipertenzija, ortostatska disregulacija, valovi vrućine (valunzi), varikozne vene, neugoda i bol u venama	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			astma, hiperventilacija	
Poremećaji probavnog sustava		bol u trbuhu ⁴ , mučnina, povraćanje, proljev	gastritis, enteritis, dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne, alopecija, osip ⁵ , pruritus ⁶	alergijski dermatitis, atopijski dermatitis/neurodermatitis, ekcem, psorijaza, hiperhidroza, kloazma, poremećaji pigmentacije/hiperpigmentacija, seboreja, prhut, hirsutizam, promjene kože, kožne reakcije, koža poput narančine kore, spider naevus	urtikarija, nodozni eritem, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bolovi u leđima, muskuloskeletne smetnje, mijalgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u dojkama ⁷	nepravilno krvarenje ⁸ , intermenstrualno krvarenje ⁹ , povećanje dojki ¹⁰ , 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		umor ¹¹	bol u prsima, periferni edem, simptomi nalik na	zadržavanje tekućine

mjestu primjene			gripu, upala, pireksija, razdražljivost	
Pretrage		povećanje tjelesne težine	porast triglicerida u krvi, hiperkolesterolemija, smanjenje tjelesne težine, fluktuacije tjelesne težine	
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			manifestacije asimptomatske akcesorne dojke	

³ Uključujući povećanu frekvenciju rada srca

⁴ Uključujući bol u gornjem i donjem abdomenu, smetnje u abdomenu, nadutost

⁵ Uključujući makularni egzantem

⁶ Uključujući generalizirani pruritus

⁷ Uključujući neugodu i osjetljivost u dojka

⁸ Uključujući menoragiju, hipomenoreju, oligomenoreju i amenoreju

⁹ Sastoji se od vaginalnog krvarenja i metroragije

¹⁰ Uključujući povećanje/oticanje dojki

¹¹ Uključujući asteniju i malaksalost

Pri opisivanju određene nuspojave, u svakom slučaju je naveden najviše odgovarajući MedDRA izraz. Međutim, treba uzeti u obzir i sinonime ili povezana stanja koji nisu navedeni.

Opis odabranih nuspojava

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

Tumori

- 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. Nije poznato postoji li uzročna povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- Tumori jetre (benigni i maligni)
- Karcinom grlića maternice

Ostala stanja

- hipertrigliceridemija (povećan rizik od pankreatitisa uzimajući KHK)
- hipertenzija
- pojava ili pogoršanje stanja za koje povezanost s uporabom KOK-a nije jasna: žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom; kamenci u žučnom mjehuru; porfirija; sistemski lupus eritematodes; hemolitičko-uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom
- Egzogeni estrogene mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.
- disfunkcija jetre
- promjene u podnošenju glukoze ili utjecaj na perifernu inzulinsku rezistenciju
- Crohnova bolest, ulcerozni kolitis
- Kloazma

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili kontracepcijski neuspjeh može biti posljedica interakcije drugih lijekova (induktori enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio "Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija").

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Akutna oralna toksičnost etinilestradiola i dienogesta je vrlo mala. Ako, primjerice, dijete uzme nekoliko Donella tableta u isto vrijeme, malo je vjerojatna pojava toksičnih simptoma kao rezultat. Simptomi koji se mogu javiti u takvom slučaju su mučnina i povraćanje i prijelomno krvarenje. Prijelomno krvarenje može se javiti i u djevojaka prije menarhe, ako su slučajno uzele lijek. U većini slučajeva, nije potrebno specifično liječenje. Prema potrebi treba primijeniti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, Progestageni i estrogene, fiksne kombinacije
ATK oznaka: G03AA16

Sve hormonalne kontracepcije metode imaju vrlo nisku stopu neuspjeha, ako se uzimaju u skladu s uputama.

Stopa neuspjeha može biti veća ako se ne uzimaju u skladu s uputama (npr. propuštena tableta).

U kliničkim ispitivanjima tableta fiksne kombinacije dienogest + etinilestradiol, izračunat je sljedeći Pearl indeks:

- neprilagođen Pearl indeks: 0,454 (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti: 0,701)
- prilagođen Pearl indeks: 0,182 (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti: 0,358).

Donella je kombinirani oralni kontraceptiv s etinilestradiolom i dienogestom (progestagen).

Kontracepcijski učinak Donella tableta temelji se na interakciji različitih faktora pri čemu su inhibicija ovulacije i promjene cervikalnog sekreta najvažnije.

Dienogest je derivat 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.

Otkriveno je da individualna doza dienogesta potrebna za inhibiciju ovulacije iznosi oko 1 mg/dan.

Uz uporabu kombiniranih oralnih kontraceptiva većih doza (50 µg etinilestradiola), rizik od karcinoma endometrija i jajnika je smanjen. Još uvijek je potrebno potvrditi odnosi li to na kombinirane oralne kontraceptive manjih doza.

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 lijeka. Etinilestradiol se opsežno metabolizira tijekom apsorpcije i prvog prolaska kroz jetru što rezultira prosječnom oralnom bioraspoloživosti od oko 44%.

Distribucija

Etinilestradiol se u velikoj mjeri (otprilike 98%), ali nespecifično veže na serumske albumine i uzrokuje porast serumske koncentracije globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Pravidni 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 nastaje široki raspon hidroksiliranih i metiliranih metabolita koji se detektiraju kao slobodni metaboliti ili kao glukuronid-ili sulfat konjugati u serumu. Klirens je određen kao približno 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu 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. Poluživot metabolita je približno 1 dan.

Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže se postiže tijekom druge polovice terapijskog ciklusa, kada su serumske razine etinilestradiola otprilike dvostruko veće u usporedbi s jednom dozom.

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 lijeka Donella. U kombinaciji s etinilestradiolom, zabilježena je apsolutna bioraspoloživost od otprilike 96%.

Distribucija

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. Pravidni 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 (42%) 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

Neklinička ispitivanja s etinilestradiolom i dienogestom pokazala su očekivane estrogenske i progesteronske učinke.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, potencijalne kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti. Međutim, treba imati na umu da spolni hormoni mogu potaknuti rast određenih o hormonima ovisnih tkiva i tumora

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
maltodekstrin
magnezijev stearat

Ovojnica:

Bijela boja koja sadrži:
hipromeloza 15cP
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 4000
natrijev citrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

21 (1x21) tableta u PVC/PE/PVdC//Al blisteru
63 (3x21) tableta u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-432343204

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. travnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača 2023.