

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DONABEL comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa monohidrato (54,6 mg), glucosa (0,085 mg) y lecitina de soja (0,031 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o marfil, redondo, biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal.

La decisión de prescribir Donabel debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Donabel con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los comprimidos recubiertos con película se toman diariamente a la misma hora (si es necesario con algunos líquidos), siguiendo el orden impreso en el blister. Durante 21 días consecutivos, se toma un comprimido recubierto con película al día. Cada envase posterior se inicia después de 7 días sin toma de comprimidos, por lo general se produce la hemorragia en este período. Normalmente, comienza a los 2-3 días después del último comprimido y puede aún continuar cuando tome el primer comprimido recubierto con película del siguiente blister.

Forma de administración

Para uso oral

Cómo iniciar Donabel

Sin tratamiento anticonceptivo hormonal previo (en el último mes)

Un comprimido recubierto con película debe tomarse a partir del primer día del ciclo menstrual (el primer día de la menstruación se cuenta como día 1).

Cambio de un anticonceptivo combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal, parche transdérmico), a los anticonceptivos orales.

La mujer debe comenzar con Donabel, al día siguiente de tomar el último comprimido habitual o placebo o el día después del último comprimido activo de su AOC anterior. En el caso de haber utilizado un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a utilizar Donabel preferentemente el día en que se lo retira, pero a más tardar, cuando la siguiente aplicación deba tener lugar.

Cambio a partir de un anticonceptivo solo con progestágeno (anticonceptivos orales, inyección, implante) o de un progestágeno-sistema intrauterino liberador (SIU) Las mujeres que toman anticonceptivo oral solo con progestágeno pueden cambiar en cualquier momento a los anticonceptivos orales combinados. Las que utilizan implantes o SIU pueden comenzar el día en que se retira el implante o SIU. Las mujeres que reciben inyecciones pueden empezar a tomar los comprimidos cuando les corresponda la siguiente inyección. Pero en todos estos casos, se deben tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los primeros 7 días.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6

Utilización después de un aborto en el primer trimestre

El producto se puede tomar de inmediato, no son requeridas precauciones anticonceptivas adicionales.

Aplicación en el Post-parto y el uso después de un aborto en el segundo trimestre:

El medicamento puede empezar a tomarse 21-28 días después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si el comienzo de la toma del medicamento se retrasa se deben tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, los métodos de barrera) que serán necesarios para los primeros 7 días de la toma del anticonceptivo. Sin embargo, si ya se han mantenido relaciones sexuales, la posibilidad de un embarazo debe ser excluida, o debería retrasarse el inicio del tratamiento para el próximo ciclo menstrual.

Consejos en caso de olvido en la toma de comprimidos

Si se olvida tomar el comprimido **dentro de las 12 horas** siguientes, no son necesarias precauciones, el producto debe tomarse tan pronto como sea posible y continuar según el horario habitual.

Si el comprimido se olvida durante **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede reducirse. En este caso deben ser aplicadas las siguientes normas:

1. La toma del comprimido recubierto no debería ser interrumpida más de 7 días.
2. Para una buena inhibición del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario los comprimidos deben ser tomados durante 7 días sin interrupción.

Basado en estos, se pueden dar los siguientes consejos para la práctica cotidiana:

Primera semana

El paciente debe tomar el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos en un día y luego seguir tomando en el tiempo normal. Se deben emplear precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativo) durante los 7 días siguientes. Sin embargo, si en los últimos 7 días ha mantenido relaciones sexuales, no se puede descartar la posibilidad de embarazo. El riesgo de quedar embarazada es proporcional al número de comprimidos olvidados y se incrementa según se acerca "el período perdido" al periodo de descanso.

Segunda semana

El paciente debe tomar el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos en un día y luego seguir tomando los comprimidos de la forma habitual. Si ha tomado los comprimidos con regularidad en los últimos 7 días, no hay necesidad de tomar precauciones anticonceptivas. Sin embargo, si

se ha olvidado más de un comprimido o no ha tomado los comprimidos con regularidad, se deben tomar precauciones anticonceptivos adicionales durante los próximos 7 días.

Tercera semana

En este periodo el riesgo por una contracepción incompleta es muy elevado por lo cercano al periodo de descanso. Sin embargo, algún tipo de anticoncepción puede garantizarse mediante la modificación del calendario de los comprimidos. Mediante el uso de los siguientes protocolos, no hay necesidad de tomar precauciones adicionales de anticonceptivos, habida cuenta de que la mujer ha tomado los comprimidos con regularidad en los últimos 7 días. Si no es así, el primer protocolo deberá ser seleccionado y adicionalmente se deben tomar anticonceptivos como precaución para los próximos 7 días.

1. La paciente debe tomar el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos en un día y luego seguir tomando comprimidos de la forma habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como el actual haya finalizado, es decir, no debe haber descanso entre los envases. No es probable que el paciente tenga un sangrado por privación hasta el final del segundo envase cuando la paciente podría experimentar algunas manchas o sangrado.

2. La segunda posibilidad es que no se continúe con el envase que ya está en uso, pero se debe observar un período de siete días de descanso sin el comprimido (los días que se dejó de tomar el comprimido deberían ser contados), y después continuar con un nuevo envase.

Si se olvidaron varios comprimidos del actual envase y no hay sangrado en el período de descanso la existencia de un embarazo no puede excluirse.

Alteración Gastro-intestinal

En caso de vómitos o diarrea dentro de las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, podría ser que el comprimido no se absorba correctamente por el organismo. En este caso, debe tomarse un comprimido tan pronto como sea posible.

Después de más de 12 horas, deben seguirse las indicaciones de la sección 4.2 para tomar los comprimidos olvidados.

Si la paciente no quiere modificar el orden de los comprimidos en el envase actual, tiene que tomar un comprimido (o más) de un envase de repuesto.

Retrasar o modificar el tiempo de sangrado menstrual

Para retrasar la hemorragia después de terminar el envase anterior, la toma de Donabel debería continuar sin un intervalo de descanso. Durante la toma del segundo envase las pacientes podrían experimentar algún manchado o sangrado en los días que toma el comprimido. Después de terminar el segundo envase de comprimidos tienen que transcurrir 7 días sin tomar el comprimido, y a continuación puede comenzar, la toma de Donabel.

Si se desea comenzar el ciclo menstrual en otro día de la semana, se puede disminuir la duración del periodo de descanso, según sea necesario. Sin embargo, cuanto más corto es el periodo de descanso, mayor es la probabilidad de manchado o sangrado durante la toma del segundo envase. (Es similar al caso en que el ciclo menstrual se retrasa).

4.3 Contraindicaciones

El uso de anticonceptivos orales combinados está contraindicado en el caso de la existencia de las siguientes enfermedades. En caso de que aparezcan por primera vez alguna de las enfermedades siguientes, mientras se está tomando anticonceptivos orales combinados, debe detenerse inmediatamente la toma de los mismos:

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).

- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Enfermedad hepática grave o paciente con antecedentes, si las pruebas de función hepática no se han normalizado todavía;
- Tumor hepático activo (benigno o maligno) o una paciente con antecedentes;
- Si se sabe o se sospecha de tumores esteroide-dependiente, (tumores de los órganos genitales o los senos);
- Sangrado vaginal de origen desconocido;
- Pancreatitis o una historia del mismo si se asocia con hipertrigliceridemia grave;
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Donabel.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Donabel.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Donabel con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Debido a la posibilidad de graves daños para la salud (ver sección 4.8) la persistencia de los factores de riesgo (tales como varices, estados avanzados de flebitis y trombosis, la existencia de enfermedades del

corazón, obesidad, trastornos de la coagulación sanguínea), debe sopesarse cuidadosamente el uso de anticonceptivos orales combinados frente a los posibles riesgos, antes del inicio de Donabel.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

Datos epidemiológicos limitados sugieren que el riesgo de TEV con AHCs que contienen dienogest puede ser similar al riesgo con AHCs que contienen levonorgestrel.

Este número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Donabel está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Donabel.

Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas de puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6)

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla).

Donabel está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: factores de riesgo de TEA

Factores de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista ante de tomar la decisión de usar un AHC.
Migrañas	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, Dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Cáncer

Se ha observado en algunos estudios, que el uso de los anticonceptivos orales combinados durante largo plazo, aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino, pero sigue existiendo controversia acerca de la medida en que ello es atribuible a otros efectos (como el comportamiento sexual, la incidencia de la infección por el virus del papiloma humano, etc.)

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos concluyó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de tener diagnosticados cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales combinados. El incremento del riesgo disminuye en 10 años después de finalizar el tratamiento con los anticonceptivos orales combinados. Para más información, véase la sección 4.8.

El cáncer de mama pertenece al tipo de tumores hormono-dependiente. Algunas condiciones, como la menarquia temprana, menopausia tardía (después de 52 años de edad), ser nulipara, ciclos anovulatorios, etc, han sido reconocidos como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama. Estos factores de riesgo aumentan la posibilidad de efectos hormonales en la patogénesis del cáncer de mama. Los receptores hormonales desempeñan un papel central en la biología tumoral del cáncer de mama. Algunos de ellos inducen los factores de crecimiento, tales como la transformación del factor de crecimiento alfa (TGF-alfa).

Los estrógenos y gestágenos influyen en la proliferación de células del cáncer de mama. Entre otros es este el tumor con receptor positivo susceptible de tratamiento farmacológico, cáncer de mama postmenopausico.

Varios estudios epidemiológicos investigaron la conexión entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el cáncer de mama, conociéndose que el desarrollo del cáncer de mama en mujeres de edad media está relacionado con el comienzo temprano y el uso extendido de los anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, esto es sólo un factor entre otros posibles factores.

En muy raras ocasiones se ha dado casos de tumores malignos hepáticos en usuarias con tratamiento anticonceptivo oral de larga duración. En casos aislados, estos tumores son motivo de riesgo para la vida debido a hemorragias abdominales. Un tumor hepático debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando aumenta el dolor abdominal, aumenta el hígado o existen síntomas de hemorragia intraabdominal.

Otras causas

Si la hipertrigliceridemia está presente en el paciente o familiares, el uso de anticonceptivos orales combinados puede aumentar el riesgo de desarrollo de pancreatitis.

Aunque el aumento de la presión arterial es común en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados, la hipertensión clínica es un raro hallazgo. Sin embargo, si la hipertensión se desarrolla mientras se está tomando anticonceptivos orales combinados, el tratamiento debe interrumpirse y la presión arterial inicial se reducirá. Tras un exitoso tratamiento contra la hipertensión, se puede iniciar de nuevo el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, si el médico considera que este es seguro.

Si durante el uso de un AOC en preexistente hipertensión, continúan elevados los valores de la presión arterial o existe un aumento significativo de la presión arterial y no responden adecuadamente a tratamiento antihipertensivo, el AOC debe ser retirado.

Cuando se considere apropiado, se reanudará el uso de AOC si se logran los valores normotensos con la terapia antihipertensiva.

Aunque no hay relación causal se ha demostrado, que las siguientes enfermedades/empeoran las condiciones con el uso de los anticonceptivos orales combinados y el embarazo: ictericia colestásica y/o

prurito, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea Sydenham, herpes gestacional, problemas de audición provocada por otosclerosis en el oído medio.

Si está activa o presenta una enfermedad crónica del hígado, la aplicación de anticonceptivos orales combinados debería suspenderse hasta que las pruebas de función hepática sean normales.

Si la ictericia debido al embarazo o por el uso de esteroides produce o desarrolla prurito colestásico, el uso de anticonceptivos hormonales debe ser suspendido.

Los anticonceptivos orales combinados podría disminuir la tolerancia a la glucosa y el aumenta la necesidad de insulina en tejidos periféricos, sin embargo, generalmente no es necesario cambiar el régimen del tratamiento anti-diabético en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, su situación se debe vigilar estrechamente, sobre todo cuando empiezan con la píldora.

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con una tendencia a cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta, mientras se toma esta preparación.

En mujeres con angioedema hereditario, estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Un empeoramiento de la depresión endógena o la epilepsia se ha detectado durante el uso de AOC.

El uso de estrógenos en las mujeres puede causar el cierre prematuro de las epífisis resultando una disminución de la altura final adulta.

Compuestos que contienen progesterona pueden tener propiedades antagonistas de la aldosterona que puede tener un impacto importante en el nivel de potasio.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Donabel, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de [denominación de fantasía] en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

La revisión médica periódica es también importante, porque pueden aparecer algunas contraindicaciones o factores de riesgo al principio durante el uso AOC.

La reducción de la fiabilidad

La fiabilidad de los anticonceptivos orales combinados puede verse reducida en las siguientes circunstancias: si el paciente no toma los comprimidos regularmente, si existen vómitos o diarrea severa (véase la sección 4.2), o debido a la interacción con otros medicamentos (ver sección 4.5).

Cambio en el patrón de sangrado

Los anticonceptivos orales combinados pueden provocar hemorragia irregular (manchado o sangrado) especialmente en los primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, la investigación del sangrado irregular debería pasar hasta que se desarrolla el equilibrio hormonal, por lo general esto ocurre a los tres ciclos.

Si se presenta sangrado irregular después de ciclos regulares, o persiste el sangrado, las causas no hormonales, tales como el embarazo y la presencia de un tumor maligno deben ser excluidas, esto podría diagnosticar un legrado.

Ocasionalmente, podría ocurrir que no hubiera sangrado. Si los comprimidos se han tomado correctamente (según la sección 4.2), el embarazo es muy poco probable. Si no se produce la hemorragia al final de un segundo envase, o si no sigue las indicaciones anteriores, el embarazo debe descartarse antes de continuar con el siguiente envase.

Interacciones metabólicas conducen a un aumento de los esteroides sexuales pudiendo provocar una hemorragia o conducir a una disminución del potencial anticonceptivos (ver sección 4.5).

La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no debe tomarse concomitantemente con Donabel, ya que esto podría potencialmente llevar a una pérdida de efecto (ver sección 4.5).

Donabel

Este medicamento contiene lactosa, glucosa y lecitina (soja). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con medicamentos

Varios medicamentos que aumentan la eliminación de los esteroides sexuales pueden provocar la pérdida de actividad anticonceptiva. Estos efectos se han demostrado en el caso de hidantoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina. Esto también es posible en rifabutina, efavirenz, nevirapina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelvinafir, griseofulvina y plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Estos medicamentos aumentan la inducción de enzimas hepáticas.

Se sospecha que algunos antibióticos (como la ampicilina o tetraciclina), pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales combinados. La razón de este efecto secundario no se conoce todavía.

Las mujeres que reciban un tratamiento corto (tiempo máximo una semana), de los productos arriba indicados, deberían tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, método de barrera), durante el tiempo de medicación concurrente y durante los 7 días siguientes.

En el caso de toma de rifampicina deben tomarse precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, método de barrera) durante el tiempo de la medicación concurrente y continuar durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Si se termina un envase, mientras se están tomando otros medicamentos, el siguiente envase debe ser iniciado sin el habitual intervalo de descanso.

La dosis de anticonceptivos esteroídicos debería aumentarse durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos inductores del sistema enzimático del hígado. Si dicho aumento de dosis da lugar a efectos secundarios indeseables (por ejemplo, sangrado irregular), o si resulta ineficaz, deberían ser administrados otros métodos anticonceptivos no hormonales.

Es conocido que las enzimas inhibidoras del CYP3A4 como los antifúngicos azólicos, cimetidina, verapamilo, macrólidos, diltiazem, antidepresivos y el zumo de pomelo, incrementan las concentraciones plasmáticas de dianogest.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones en plasma y tejidos puede aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

El progestageno puede interactuar con los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos moderadores de potasio, los antagonistas de la aldosterona, y los antiinflamatorios no esteroideos.

En los estudios in vitro dienogest no inhibe la función del citocromo P450 en la dosis administrada, por lo tanto, no existe interacción con otros medicamentos implicados en este sistema.

Las pruebas de laboratorio

El uso de esteroides puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Entre estos se encuentran: los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, la función suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (tales como corticosteroides vinculante a las globulinas) y lípidos / fracciones de lipoproteínas, el metabolismo de los carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Sin embargo, estos cambios se mantienen dentro del rango normal.

Nota: Se deberá consultar la información de otros medicamentos prescritos concomitantemente para identificar posibles interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Donabel no está indicado durante el embarazo.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento con medicamentos anticonceptivos orales, debe retirarse el medicamento inmediatamente. Basado en extensos estudios epidemiológicos, los descendientes de las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados antes de su embarazo, no están amenazados por el aumento de riesgo de malformaciones congénitas, ni los anticonceptivos orales combinados ejercen efectos teratogénicos sobre los hijos cuando se toman en la fase temprana del embarazo o antes de que se de cuenta del embarazo. Estos estudios no se han llevado a cabo con Donabel.

Dado que sólo hay datos limitados sobre el uso de Donabel durante el embarazo, su efecto negativo sobre el embarazo o en el feto y el recién nacido no puede ser establecido, no se dispone de datos epidemiológicos sobre este tema.

Los estudios en animales han revelado toxicidad durante el embarazo y lactancia (ver sección 5.3). Los efectos sobre los seres humanos son desconocidos. Basado en los estudios disponibles tomar anticonceptivos orales combinados durante el embarazo no muestra efectos teratogénicos.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el período de postparto cuando se reinicia la administración con Donabel (ver sección 4.2 y 4.4)

Lactancia

El uso de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia, puede dar lugar a una reducción en el volumen de leche producido y a un cambio en su composición. Pequeñas cantidades de las sustancias activas y/o excipientes son excretados con la leche, que posiblemente afecten a los recién nacidos. A las madres que están en periodo de lactancia se les aconseja no tomar Donabel.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha observado ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

En la siguiente tabla se enumeran en orden decreciente de frecuencia los efectos adversos de dienogest 2 mg / etinilestradiol 0,03 mg comprimidos. Estas son las frecuencias de los efectos secundarios observados en ensayos clínicos con dienogest 2 mg / etinilestradiol 0,03 mg comprimidos (un total de 3.590 mujeres participaron en estos estudios), la aparición de estos efectos secundarios pueden ser relacionadas con el uso de Donabel. Dado que todos los efectos secundarios fueron de una frecuencia menor a 1 / 10, ninguna de las reacciones adversas que se produjeron eran "muy frecuentes".

La siguiente clasificación fue utilizada para especificar la frecuencia de efectos secundarios:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1 / 100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raros ($<1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron durante los estudios realizados con dienogest 2 mg / etinilestradiol 0,03 mg Donabel:

Sistema Orgánico	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migrañas, calambres en las piernas	Accidente cerebrovascular isquémico Alteraciones cerebrovasculares
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo depresivo, nerviosismo	Anorexia, disminución de la libido, reacciones agresivas, indiferencia
Trastornos oculares		Trastornos oftalmológicos	Molestias en la visión, Conjuntivitis, intolerancia a las lentes de contacto
Trastorno del oído y laberinto			Pérdida audición
Trastornos cardiacos			Taquicardia y problemas cardiacos
Trastornos vasculares		Trastornos de las venas Presión arterial alta o baja	Tromboflebitis, TEV o TEA/embolismo pulmonar, hematoma, trastornos cerebrovasculares

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sinusitis, asma, infecciones de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Nausas, vómitos	Diarreas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné/acne como dermatitis, exantema, eccema, molestias en la piel, cloasma, pérdida de pelo	Eritema multiforme, prurito
Trastornos endocrinos			Hipertricosis, virilismus
Trastornos renales y urinarios		Infecciones del tracto urinario	
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Inflamación o dolor en los senos	Sangrados irregulares, ausencia de hemorragia, dismenorrea, inflamación de los senos, desarrollo de quistes ováricos, dispareunia, vaginitis/vulvovaginitis, cambios en la secreción vaginal	Hipomenorrea, mastitis, mama fibroquística, secreción de los senos, leiomioma, endometritis, salpingitis
Infecciones e infectaciones		Candidiasis vaginal u otras infecciones por hongos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sofocos, cansancio/debilidad, indisposición, Dolores de espalda, variación en peso corporal, aumento del apetito, edema	Reacciones alérgicas, síntomas de gripe

En mujeres que toman anticonceptivos orales combinados se han detectado las siguientes reacciones adversas:

- Tromboembolismo venoso o arterial;
- Trastornos cardiovasculares
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;

- El desarrollo o empeoramiento de trastornos con la administración de anticonceptivos orales combinados, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional o penfigoide gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;
- Cloasma.

El riesgo de cáncer de mama es ligeramente superior en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, el riesgo de desarrollo de cáncer de mama por debajo de la edad de 40 años es pequeño, en comparación con el riesgo total. Para más información, véase las secciones 4.3 y 4.4.

En mujeres con angioedema hereditario, estrógenos, exógenos puede inducir o agravar los síntomas de angioedema.

Para más información, véase la sección 4.3 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La toxicidad oral aguda de dienogest y etinilestradiol es pequeña. Cuando un niño pequeño ha tomado una cantidad considerable de Donabel, la posibilidad de que desarrolle síntomas tóxicos es pequeña. Una sobredosis puede causar náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, sangrado. No hay necesidad de un tratamiento especial. Si es necesario, debe administrarse un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, combinación fija, código ATC: G03FA15.

Donabel es un anticonceptivo oral combinado con efecto anti-androgénico, contiene etinilestradiol como estrógeno y dienogest como progestágeno.

Mecanismo de acción:

La propiedad anticonceptiva de Donabel se basa en la interacción de varios factores. El más importante observado es la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

El etinilestradiol es un potente estrógeno sintético activo por vía oral. Al igual que ocurre con el estradiol natural, el etinilestradiol tiene un efecto proliferativo sobre el epitelio de los órganos genitales femeninos. Estimula la producción de moco cervical, reduce su viscosidad y aumenta su fibrosidad. El etinilestradiol promueve el crecimiento del conducto galactóforo e inhibe la lactancia. El etinilestradiol estimula la retención de líquido extracelular. El etinilestradiol influye en los parámetros de lípidos y en el metabolismo de los hidratos de carbono, la hemostasia, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las proteínas de unión del suero.

Dienogest es un derivado de nortestosterona, el cual, *in vitro*, tiene entre 10-30 veces menos afinidad con los receptores de progesterona que los progestágenos sintéticos. Dienogest no tiene ningún efecto significativo androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide *in vivo*.

Administrado solo, dienogest inhibe la ovulación, con una dosis de 1 mg/día.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol administrado por vía oral es absorbido rápida y completamente. Después de la ingestión de la droga Donabel, los niveles séricos máximos de 67 pg / ml se alcanzan en 1.5-4 horas. Después de su absorción, el "efecto del primer paso" metaboliza en gran medida el etinilestradiol, por lo tanto, la biodisponibilidad oral media es de aproximadamente 44%.

Distribución

Etinilestradiol es altamente, pero no específicamente vinculado a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) y aumenta los niveles séricos de hormonas esteroideas vinculantes globulina (SHBG). Etinilestradiol tiene un aparente volumen de distribución de alrededor de 2.8-8.6 l/kg.

Biotransformación

Etinilestradiol está conjugado tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza por hidroxilación aromática, sin embargo se genera toda una serie de hidroxilatos y derivados metilados, que están presentes como libres o metabolitos glucurónido o sulfato. Se determinó una tasa metabólica de alrededor de 2,3-7 ml/min/kg

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases caracterizadas por 1 hora y 10-20 horas de vida media. El fármaco inalterado no se excreta. Los metabolitos de etinilestradiol son excretados a la orina y a las bilis en una proporción de 4:6 con una vida media de aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio

Su estado de equilibrio se alcanza en la segunda mitad del período de tratamiento cuando el nivel sérico es el doble que el de una dosis única.

Dienogest

Absorción

Dienogest administrado por vía oral es rápido y casi completamente absorbido. Después de la ingestión de Dienogest los niveles séricos máximos de ECP. 51 pg / ml se alcanzan en 2,5 horas. En combinación con etinilestradiol su biodisponibilidad media es de aproximadamente 96%.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica, pero no se une a SHBG o corticosteroides a la globulina vinculante (CBG). 10% de los niveles de drogas están presentes de forma independiente, mientras que el 90% no está vinculado específicamente a la albúmina.

Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de alrededor de 37-45 l.

Biotransformación

Dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación, pero también la conjugación juega un papel importante para crear endocrinológicamente metabolitos inactivos. Debido a que los metabolitos se eliminan del plasma rápidamente, y a la inalterabilidad de dienogest, no son detectados en el plasma humano una cantidad significativa de sus metabolitos. Después de una dosis única cuenta con un total de limpieza (Cl/F) de 3,6 l/hora.

Eliminación

Dienogest tiene una vida media de 8.5-10.8 horas. Sólo cantidades insignificantes de dienogest se eliminan a través de los riñones de forma inalterada. Después de 0,1 mg / kg dosis, la proporción de la excreción renal y fecal fue 3:1. Después de la administración oral 86% de la dosis se elimina en 6 días; una gran proporción de esta se elimina en las primeras 24 horas, principalmente con la orina.

Estado de equilibrio

La Farmacocinética de dienogest no está influenciada por el nivel sérico de la proteína SHBG. Cuando se administra a diario, nivel sérico de dienogest se incrementa uno y medio, y el estado de equilibrio se alcanza después de 4 días.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con animales el efecto de etinilestradiol y dienogest se limita a las propiedades farmacológicas de los ingredientes activos.

Los test de toxicología de la reproducción con dienogest han demostrado efectos gestogenicos típicos: aumento de la anormalidad de la pre- y post-implantación, el alargamiento del período gestacional, aumento de la mortalidad de los recién nacidos. Si se administra una dosis alta de dienogest a los animales en la fase tardía del embarazo y la lactancia, se pueden observar problemas de fertilidad de los descendientes.

Etinilestradiol es el componente estrógeno de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados. En dosis elevadas es embriotóxico y tiene efecto perjudicial sobre la diferenciación de los órganos urogenitales.

No hay datos preclínicos de toxicidad obtenidos a través de los estudios convencionales diciendo que la administración repetida del producto podría ser un factor de riesgo para la genotoxicidad y carcinogenicidad, aparte de los hechos en general relacionados con el uso de anticonceptivos orales combinados, que se han mencionado anteriormente.

Debería estar retenido aunque las hormonas sexuales, pueden favorecer el crecimiento de tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Monohidrato de lactosa

Estearato de magnesio

Almidón de maíz

Povidóna 30

Talco

Película de recubrimiento

Opaglos 2 clear, conteniendo:

Croscarmelosa sódica

Glucosa

Maltodextrina

Citrato de sodio dihidro

Lecitina de soja

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC / PVDC / aluminio, tamaños de los envases: 21, 3x21, 6x21y 13x21 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Effik S.A.
Calle San Rafael 3
28108- Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.833

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2014