

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harmonet tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 75 mikrogrammaa gestodeenia ja 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 37,5 mg, sakkaroosi 19,7 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, halkaisija 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonaalinen raskauden ehkäisy.

Harmonet-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Harmonet-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Älä aloita tai jatka Harmonet-tablettien käyttöä, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Harmonet-tabletin ottaminen

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suurin piirtein samaan kellonaikaan pienen nestemäärän kera. Joka päivä otetaan yksi tabletti 21 peräkkäisenä päivänä. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään seitsemän päivän tablettitauko, jonka aikana tulee tavallisesti tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua siitä, kun pakkauksen viimeinen tabletti on otettu ja saattaa jatkua vielä seuraavaa pakkausta aloitettaessa.

Harmonet-tablettien käytön aloittaminen

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös kierron 2.–7. päivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi ensimmäisen kierron aikana jonkin ehkäisymenetelmän (kondomi, spermisidi) käyttöä ensimmäisten seitsemän tablettipäivän aikana.

Vaihto toisesta yhdistelmätablettivalmisteesta

Harmonet-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmätablettivalmisteen viimeisen vaikuttavan tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmätablettivalmisteen tabletti- tai plasebotablettitauon päättymisen jälkeisenä päivänä.

Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta (minipilleri, injektio, implantti, kierukka)

Pelkkää progestiinia sisältävästä valmisteesta voidaan milloin tahansa siirtyä käyttämään Harmonet-valmistetta, jolla jatketaan heti seuraavana päivänä. Harmonet-tablettien käyttö aloitetaan implantin tai kierukan poistamisen jälkeen niiden poistopäivänä. Injektiota käytettäessä Harmonet-tabletti otetaan samana päivänä kun injektio on määrä antaa. Edellä mainituissa tilanteissa tulisi lisäksi käyttää ehkäisymenetelmää seitsemänä ensimmäisenä tablettipäivänä.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

Synnytyksen jälkeen

Koska tromboemboliariski synnytyksen jälkeen on suurentunut, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö aloitetaan vasta 28 päivää synnytyksen (jos äiti ei imetä) tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen. Naista on kehoitettava käyttämään lisäksi jotain ehkäisymenetelmää ensimmäisten seitsemän tablettipäivän aikana. Jos hän on kuitenkin jo ollut yhdynnässä, raskaus on poissuljettava ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai naisen on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista. (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys)

Tabletin unohtaminen

Ehkäisyn luotettavuus voi vähentyä, jos tabletin otto unohtuu ja etenkin jos tablettitauko pitenee.

- Jos tabletin unohtamisesta on ehtinyt kulu **alle 12 tuntia**, se on otettava heti kun asia muistuu mieleen ja sitä seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.
- Jos tabletin unohtamisesta on ehtinyt kulu **yli 12 tuntia**, ehkäisysuoja voi olla heikentynyt.
 - Viimeinen unohdettu tabletti on otettava heti kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samana päivänä. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi tulisi käyttää jotain lisäehkäisyä, kuten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan.
 - Jos kyseinen 7 päivän jakso, jolloin käytetään lisäehkäisyä, kestää kauemmin kuin nykyinen pakkaus, uusi pakkaus on aloitettava heti edellisen loputtua eli pakkausten välissä ei pidetä tablettitaukoa. Tämä estää pitkittyneen tauon tablettien käytössä, mikä voi suurentaa hallitsemattoman ovulaation riskiä. Tyhjennysvuoto tulee todennäköisesti vasta toisen pakkauksen loputtua, mutta tiputteluvuotoa tai läpäisyvuotoa voi ilmetä tablettien käytön aikana.
 - Jos tyhjennysvuoto ei ole tullut toisen pakkauksen loppuessa, raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen uuden pakkauksen aloittamista.

Oksenteluun ja/tai ripuliin liittyvät ohjeet

Oksentaminen tai ripuliuulostus 4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta saattaa johtaa valmisteen epätäydelliseen imeytymiseen. Tällöin sovelletaan ohjeita **Tabletin unohtaminen**. Naisen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit uudesta pakkauksesta.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi aloittamalla uusi Harmonet-pakkaus heti edellisen loputtua ilman tablettitaukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen pakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisyvuotoa tai tiputteluvuotoa.

Harmonet-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen seitsemän päivän tablettitauon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhdistelmäehkäisytablettien turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu fertiili-ikäisillä naisilla. Näitä valmisteita ei ole tarkoitettu lapsille tai murrosikäisille ennen kuukautisten alkamista.

Läkkäät

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä:

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - o laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - o suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - o useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - o valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - o aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - o tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - o anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - o monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemiamia.
- tromboflebiitti tai aiempi syvän laskimon tromboflebiitti
- trombogeeninen valvulopatia
- trombogeeninen rytmihäiriö
- todettu tai oletettu rintasyöpä
- endometriumien syöpä tai muu todettu tai epäilty estrogeenille herkkä neoplasia
- diagnosoimaton verenvuoto emättimestä
- kolestaattinen raskauteen liittyvä keltaisuus tai keltaisuus ennen yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä
- maksa-adenooma tai karsinooma, tai aktiivinen maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeiden arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- todettu tai oletettu raskaus
- pankreatiitti tai aiempi pankreatiitti, jonka yhteydessä todettu vakava hypertriglyseridemia
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Harmonet-tabletteja ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka sisältävät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviriä, eikä glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

Harmonet-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Harmonet-valmisteen käyttö keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvä vaikeiden kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riski kasvaa iän ja runsaan tupakoinnin myötä (vähintään 15 savuketta päivässä) ja on melko

huomattava yli 35-vuotiailla naisilla. Siksi naisia, jotka käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja, on vakavasti kehotettava lopettamaan tupakointi.

1. Laskimo- ja valtimotromboosi ja tromboembolia

Laskimotromboemolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Harmonet-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Harmonet-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Käytettäessä estrogeeni/progestiini-yhdistelmää tulee potilaalle määrätä hoito, joka sisältää estrogeenia ja progestiinia mahdollisimman vähän, joka on todettu luotettavaksi ja joka vastaa potilaan tarpeita.

Jos potilas ei ole aiemmin saanut yhdistelmäehkäisytabletteja, hänelle tulee aluksi määrätä valmiste, joka sisältää alle 50 µg estrogeenia.

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät gestodeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

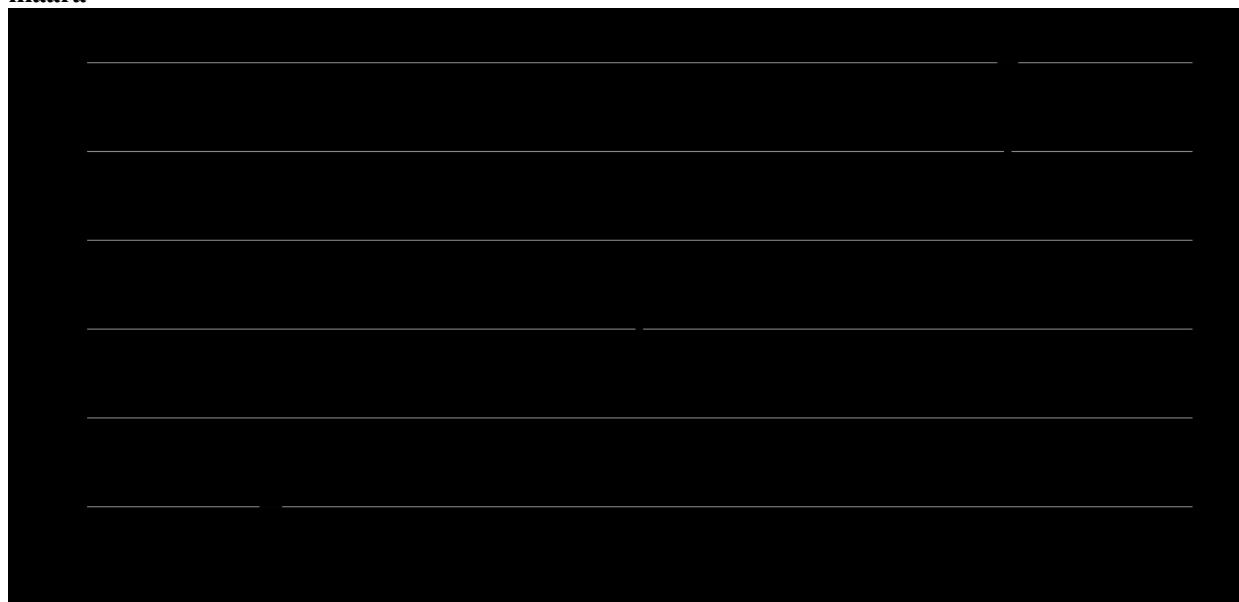
Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana. VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5–7 tapausta)

Gestodeenia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (9–12 tapausta)

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Harmonet-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Harmonet-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n	

riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Eryisesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemبولian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Laskimotromboemبولian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemبولia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemبولian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöritys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm. äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemبولian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboemبولian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemبولiset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemبولian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemبولisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Harmonet-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n

riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Eryteisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erytisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemias ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

Valtimotromboemboolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

2. Sukupuolielinten kasvaimet

Kohdunkaulan syöpä

Kohdunkaulan syövän tärkein riskitekijä on pysyvä ihmisen papilloomavirusinfektio.

Eräiden tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt kohdunkaulan intraepiteelineoplasian tai invasiivisen kohdunkaulan syövän riski joillakin naisryhmillä. Edelleen on kuitenkin erimielisyyttä siitä, missä määrin tämä voi johtua sukupuolikäyttäytymisen eroista ja muista tekijöistä. Jos kyseessä on diagnosoimaton emätinverenvuoto, asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat aiheellisia.

Rintasyöpä

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että rintasyöpädiagnoosin riski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä verrattuna niihin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet niitä. Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Tutkimukset eivät todista syy-yhteyttä. Havaittu riskin suureneminen saattaa johtua rintasyövän varhaisemmasta toteamisesta yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä seurauksena säännöllisestä kliinisestä seurannasta, yhdistelmäehkäisytablettien biologisesta vaikutuksesta tai molemmista. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien lisääntyminen nykyisin ja äskettäin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä on pieni suhteessa rintasyövän elinikäiseen riskiin. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä diagnosoidut rintasyöväät ovat kliinisesti yleensä vähemmän edenneitä kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä.

3. Maksan neoplasia / maksasairaus

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön voi erittäin harvinaisissa tapauksissa liittyä hyvänlaatuisten maksakasvaimien esiintymistä ja vieläkin harvemmin pahanlaatuisten maksasolukasvainten esiintymistä. Riski vaikuttaa suurenevan yhdistelmäehkäisytablettien käyttöajan pidentyessä. Hyvänlaatuisen maksakasvaimen repeämä voi aiheuttaa kuolemaan johtavan vatsansisäisen verenvuodon.

Tämä tila kehittyy yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana todennäköisemmin naisille, joilla on ollut kolestaasi liittyen yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön tai raskauteen. Jos näille naisille määrätään yhdistelmäehkäisytabletteja, heitä tulee seurata tarkoin, ja jos tila uusiutuu, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa.

Maksasoluvaurioita on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Aikaisessa vaiheessa todettu lääkkeeseen liittyvä maksasoluvaurio ja tabletin käytön lopettaminen voi lieventää hepatotoksisuuden vaikeusastetta. Jos potilaalla todetaan maksasoluvaurio, hänen tulee lopettaa yhdistelmäehkäisytablettien käyttö heti, ottaa käyttöönsä ei-hormonaalinen ehkäisy tapa ja keskustella lääkärin kanssa.

Maksatoiminnan akuutti tai krooninen häiriö saattaa vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksatoiminta on normalisoitunut.

4. Silmävauriot

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä on raportoitu verkkokalvotromboosia, joka on voinut johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää ja oireiden syy on selvitettävä erityisesti, jos on viitteitä seuraavista oireista; näköhäiriö, proptoosi tai diplopia, papilledema tai retinan verisuonivauriot.

5. Sappirakko

Aiempien tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien ja estrogeenien käyttäjillä on lisääntynyt suhteellinen elinikäinen sappirakkokoleikkauriski. Tuorempien tutkimusten mukaan kuitenkin sappirakon sairauden saamisen suhteellinen riski yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on vähäinen.

6. Verenpaine

Kohonnutta verenpainetta on raportoitu esiintyvän naisilla, jotka käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja.

Jos naisella on ollut hypertensio tai siihen liittyvä tauti tai munuaissairaus, häntä tulee kehottaa käyttämään muuta ehkäisykeinoja. Jos hypertensiiviselle naiselle määrätään yhdistelmäehkäisytabletteja, häntä tulee seurata huolellisesti ja jos verenpaine nousee merkitsevästi, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Useimmilla naisilla kohonnut verenpaine normalisoituu yhdistelmäehkäisytablettien käytön päätyttyä eikä hypertension esiintymisessä ole eroa yhdistelmäehkäisytabletteja joskus käyttäneillä ja ei koskaan käyttäneiden välillä.

7. Migreeni/päänsärky

Migreenin paheneminen tai päänsärlyn ilmaantuminen toistuvana, itsepintaisena tai vaikeana vaatii yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista ja syyn arviointia.

Migreeniä sairastavilla (erityisesti migreeniä auralla) yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä saattaa olla suurentunut aivohalvausriski.

8. Immuni järjestelmä

Angioedeema

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT VAROTOIMET

1. Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen Harmonet-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Harmonet-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

2. Vaikutukset hiilihydraatti- ja rasva-aineenvaihduntaan

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu glukoosi-intoleranssia. Naisia, joilla on heikentynyt glukoosintoleranssi tai sairastavat diabetes mellitusta tulee seurata tarkoin yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Pienellä osalla naisista esiintyy haitallisia rasva-aineenvaihdunnan muutoksia ehkäisytablettien käytön aikana. Ei-hormonaalista ehkäisyä tulee harkita naisilla, joilla on kontrolloimaton dyslipidemia. Pienelle osalle naisista kehittyy pysyvä hypertriglyseridemia yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Plasman triglyseridien nousu saattaa aiheuttaa haimatulehdusta tai muuta komplikaatiota.

Seerumin HDL-pitoisuuden pienenemistä on ilmoitettu useiden progestiini- ja progestiini- ja progestiiniannosten välisestä tasapainosta ja ehkäisyvalmisteissa käytettyjen progestiinin ominaisuuksista ja kokonaismäärästä. Kummankin hormonin määrä tulee ottaa huomioon yhdistelmäehkäisytablettia valitessa.

Hyperlipidemiapotilaita tulee seurata tarkoin yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

3. Emätinverenvuoto

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua ilmenee joskus yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, etenkin kolmen ensimmäisen käyttökuukauden aikana. Progestiinin tyyppi ja annoskoko voivat vaikuttaa tähän. Hormoneihin liittymättömät syyt tulee ottaa huomioon ja mahdollinen maligniteetti tai raskaus on poissuljettava. Mikäli kyseessä ei ole sairaus, yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkaminen tai vaihto toiseen valmisteeseen voi ratkaista ongelman.

Joillakin naisilla tyhjennysvuoto saattaa jäädä tulematta tablettitauon aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletit on otettu ohjeiden mukaan, raskauden mahdollisuus on epätodennäköinen. Mikäli yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole otettu ohjeiden mukaisesti ennen ensimmäistä tyhjennysvuodon poisjäämistä tai jos kaksi peräkkäistä tyhjennysvuotoa jää tulematta, tablettien otto tulee keskeyttää ja siirtyä hormonittomaan ehkäisymenetelmään, kunnes raskauden mahdollisuus on poissuljettu.

Joillakin naisilla voi ehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen ilmetä amenorreaa (mahdollisesti myös anovulaatiota) tai oligomenorreaa etenkin, jos sitä on esiintynyt aiemmin.

4. Maksa

Akuutti tai krooninen maksan toimintahäiriö voi vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta normalisoituu. Steroidihormonit voivat metaboloitua huonosti potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa.

5. Masennus

Jos yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä ilmenee merkittävä masennus, tulee lääkitys lopettaa ja siirtyä toiseen ehkäisymenetelmään, jotta saadaan selville oireen yhteys lääkitykseen. Henkilöitä, jotka ovat aiemmin sairastuneet masennukseen, on seurattava huolellisesti ehkäisytablettien käytön aikana ja valmisteen käyttö on keskeytettävä masennuksen uusiutuessa.

6. Folaattipitoisuudet

Seerumin folaattipitoisuudet voivat laskea yhdistelmäehkäisytablettien käytön seurauksena. Lasku voi olla kliinisesti merkitsevä, jos nainen tulee raskaaksi heti yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen.

7. Nesteretentio

Yhdistelmäehkäisytabletteja on määrättävä harkiten potilaille, joilla nesteretentio voi huonontaa vointia.

8. Muut

Ripuli ja/tai oksentelu voi heikentää hormonien imeytymistä ja aiheuttaa seerumipitoisuuksien laskun.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti Harmonet-valmisteen kanssa. Mäkikuisma voi aiheuttaa valmisteen vaikuttavien aineiden plasmapitoisuuksien laskun ja vaikutuksen heikentymisen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset).

Psyykkiset häiriöt

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hepatiitti C virusinfektiota sairastavia potilaita hoidettiin lääkevalmisteilla, jotka sisälsivät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria joko yhdessä ribaviirin kanssa tai ilman, niin ALAT-arvo kohosi yli 5 kertaa viitealueen ylärajaa suuremmaksi merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita kuten yhdistelmäehkäisytabletteja. Myös potilailla, joita hoidettiin glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmällä, havaittiin ALAT-arvon kohoamista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita kuten yhdistelmäehkäisytabletteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tietoa apuaineista

Harmonet sisältää laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Naisten, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset

Etinyyliestradiolin ja muiden aineiden väliset yhteisvaikutukset voivat johtaa seerumin etinyyliestradiolipitoisuuden laskuun tai kohoamiseen.

Seerumin etinyyliestradiolipitoisuuden pieneneminen saattaa lisätä läpäisyvuotoja, kuukautisten epäsäännöllisyyttä ja vähentää yhdistelmäehkäisytabletin tehoa.

Jos etinyyliestradiolin kanssa käytetään valmisteita, jotka voivat pienentää etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa, on suositeltavaa käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää (kuten kondomia tai spermisidiä) säännöllisen Harmonet-valmisteen käytön lisäksi. Mikäli valmisteita joudutaan käyttämään pitkäaikaisesti, eivät yhdistelmäehkäisytabletit ole ensisijainen ehkäisymenetelmä.

Kun plasman etinyyliestradiolin pitoisuutta alentavien valmisteiden käyttö on lopetettu, on suositeltavaa käyttää ei-hormonaalista lisäehkäisyä vähintään 7 päivää. Lisäehkäisyä on hyvä käyttää pidempään, mikäli lopetettu valmiste on indusoinut maksan mikrosomaalisia entsyymejä ja siten pienentänyt seerumin etinyyliestradiolipitoisuutta. Entsyymi-induktio voi kestää useampia viikkoja riippuen annoksesta, käytön kestosta ja indusoivan aineen eliminaationopeudesta.

Esimerkkejä aineista, jotka voivat laskea seerumin etinyyliestradiolipitoisuutta:

- Aine, joka vähentää maha-suolikanavan läpikulkuaikaa.
- Aine, joka indusoi maksan mikrosomaalisia entsyymejä, kuten rifampisiini, rifabutiini, barbituraatit, primidoni, fenylibutatsoni, fenytoiini, deksametasoni, griseofulviini, topiramaatti, eräät proteaasin estäjät ja modafiniili.
- Ritonaviiri (mahdollisesti indusoimalla maksan mikrosomaalisia entsyymejä)

Esimerkkejä aineista, jotka voivat nostaa seerumin etinyyliestradiolipitoisuutta:

- Atorvastatiini
- Kilpailevat inhibiittorit etinyyliestradiolin metaboloituessa sulfaatiksi gastrointestinaalisessa seinämässä, kuten askorbiinihappo (C-vitamiini) ja parasetamoli.
- Sytokromi P 450 3A4-isoentsyymien estäjät, kuten indinaviiri, flukonatsoli ja troleandomysiini.

Troleandomysiini voi lisätä maksansisäisen kolestaasin riskiä, jos sitä käytetään yhdessä yhdistelmäehkäisytablettien kanssa.

Etinyyliestradioli voi vaikuttaa muiden lääkeaineiden metaboliaan inhihoimalla maksan mikrosomaalisia entsyymejä tai indusoimalla niiden hepaattista konjugoitumista, erityisesti glukuronidaatiota. Pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi siis joko nousta (esim. syklosporiini, teofylliini, kortikosteroidit) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Hormonaalisen ehkäisyvalmisteen aloittaminen lamotrigiinia käyttävälle naiselle voi alentaa lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen antikonvulsiivista tehoa. Ehkäisyvalmisteen lopettaminen saattaa vastaavasti nostaa lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa.

Yhdessä flunaritsiinihoidon kanssa ehkäisytablettien käytön on ilmoitettu suurentavan galaktorrean riskiä.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä titsanidiinia oraalista ehkäisyvalmistetta käyttäville. Oraaliset etinyyliestradiolia ja gestodeenia sisältävät ehkäisytabletit suurentavat kliinisesti merkittävässä määrin titsanidiinin pitoisuutta plasmassa ja lisäävät sen vaikutusta.

Samanaikaisesti muihin lääkehoitoihin tulee tutustua, jotta mahdolliset yhteisvaikutukset voidaan tunnistaa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa, koska se saattaa heikentää lääkkeen ehkäisytehoa. Läpäisyvuotoa ja ei-toivottuja

raskauksia on raportoitu. Tämä johtuu mäkikuisman metaboliaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta ja vaikutus voi kestää 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria joko yhdessä ribaviirin kanssa tai ilman tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tämän vuoksi Harmonet-valmisteen käyttäjän tulee siirtyä käyttämään muuta ehkäisymenetelmää (esim. pelkkää progestiinia sisältävää ehkäisyvalmistetta tai ei-hormonaalista menetelmää) ennen kun hän aloittaa edellä mainitun yhdistelmähoiton. Harmonet-tablettien käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikon kuluttua ko. yhdistelmähoiton lopettamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Raskaus

Jos henkilö tulee raskaaksi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa. Ei ole olemassa vakuuttavaa näyttöä siitä, että yhdistelmäehkäisytablettien sisältämä estrogeeni ja progestiini aiheuttaisivat vaurioita kehittyvälle sikiölle, jos ehkäisytabletteja otetaan vahingossa raskauden varhaisvaiheessa.

Kun Harmonet-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa imettämiseen, sillä ne vähentävät rintamaidon määrää ja muuttavat sen koostumusta. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella ennen kuin lapsi on kokonaan vieroitettu rintaruokinnasta. Pieniä määriä ehkäisytablettien steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon. Joitakin lapsen kohdistuneita haittavaikutuksia on raportoitu, mm. keltaisuutta ja rintojen suurenemista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön on liittynyt seuraavien tapahtumien suurentunut riski:

- Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboemboolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.
- kohdunkaulan epiteelin atypia (CIN) ja kohdunkaulasyöpä
- rintasyöpädiagnoosi
- hyvänlaatuiset maksakasvaimet (esim. fokaalinen nodulaarinen hyperplasia ja maksa-adenooma).

Muita mahdollisia haittavaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä:

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Psyykkiset häiriöt	Mielialamuutokset, mukaan lukien masennus, libidon muutokset			
Sukupuolielimet	Muutokset kuukautisissa, tiputtelu- ja läpäisyvuotoja, rintakipua, rintojen arkuus, rintojen kasvu, sekreetio, dysmenorrea, muutokset kohdunkaulan ektropiumissa ja sekreetiossa, amenorrea			
Hermosto	Päänsärky, mukaan lukien migreeni, hermostuneisuus, huimaus		Korean paheneminen	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipuja	Vatsakouristuksia, turvotuksia	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, maksa-adenooma, hepatosellulaarinen karsinooma, tulehduksellinen suolistosairaus (yleisyys tuntematon) (Crohnin tauti, haavainen koliitti)	
Iho	Akne	Ihottuma, kloasma (melasma) joka voi jäädä pysyväksi, hirsutismi, alopesia	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Infektiot	Vaginiitti, mukaan lukien kandidiaasi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			maksasolukarsinooma	
Yleisoreet	Nesterentio/turvotus			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Muuttunut ruokahalu (heikentynyt tai parantunut)	Glukoosi-intoleranssi, porfyrian paheneminen	
Verisuonisto			Suonikohjujen paheneminen, laskimo- tai valtimotromboembolia	
Maksa ja sappi			Kolestaattista keltaisuutta, sappi-rakkosairauksia, mukaan lukien sappikivi. Maksasoluvaurio (yleisyys tuntematon) esim. hepatiitti, poikkeava maksatoiminta	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien hyvin harvinaisia urtikariatapauksia, angioedeema ja vaikeita reaktioita hengitys- ja verenkiertojärjestelmässä, SLE:n (systemic lupus erythematosus)	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen.

			paheneminen	
Silmät			Piilolinssien sopimattomuus, näköhermon tulehdus, retinaalinen vaskulaarinen tromboosi	
Munuaiset ja virtsatie			Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä	
Tutkimukset	Painonmuutokset (nousu tai lasku)	Verenpaineen nousu, muutoksia seerumin lipidipitoisuuksissa mukaan lukien hypertriglyseridemia	Seerumin folaattipitoisuuksien aleneminen	

Näköhermon tulehdus saattaa johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen.

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat pahentaa olemassa olevaa sappirakkosairautta ja saattavat nopeuttaa tämän sairauden kehitystä aiemmin oireettomilla naisilla.

Yhdistelmäehkäisyhoito saattaa alentaa seerumin folaattipitoisuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oraalisten ehkäisyvalmisteiden yliannostukseen liittyneitä oireita on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Tällaisia ovat pahoinvointi, oksentelu, rintojen arkuus, huimaus, vatsakipu, uneliaisuus/väsymys, tyhjennysvuoto. Antidoottia ei ole ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA10.

Harmonet on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja gestodeenia. Yhdistelmäehkäisytablettien vaikutuksen on todettu perustuvan siihen, että ne vähentävät gonadotropiinin eritystä ja siten estävät munasarjojen toimintaa. Tästä johtuva raskautta ehkäisevä vaikutus perustuu eri mekanismeihin, joista tärkein on ovulaation esto.

Oikein ja säännöllisesti käytettäessä yhdistelmätablettien ehkäisytehon pettämisen todennäköisyys on 0,1 %. Kaikentyyppisten ehkäisytablettien ehkäisytehon pettämisen todennäköisyys on tyypillisessä käytössä 5 %. Useimpien ehkäisyvälineiden luotettavuus riippuu käytön säännöllisyydestä. Ehkäisytehon pettäminen on todennäköisempää silloin, kun tabletteja jää ottamatta.

5.2 Farmakokineetiikka

Gestodeeni

Imeytyminen

Suun kautta annettaessa gestodeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumin huippupitoisuus, n. 2–4 ng/ml, saavutetaan noin tunnin kuluttua kerta-annoksen ottamisesta. Biologinen hyötyosuus on noin 99 %.

Jakautuminen

Gestodeeni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain 1–2 % lääkkeen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaan steroidin muodossa, 50–70 % sitoutuu spesifisesti SHBG:hen. Etinyyliestradiolin aiheuttama SHBG:n lisääntyminen vaikuttaa gestodeenin sitoutumiseen seerumin proteiineihin siten, että SHBG:hen sitoutuva fraktio suurenee ja albumiiniin sitoutuva fraktio pienenee. Gestodeenin jakautumistilavuus on 0,7–1,4 l/kg.

Biotransformaatio

Gestodeeni metaboloituu täydellisesti steroidiaineenvaihdunnan tunnettuja reittejä pitkin. Keskimääräinen metabolin puhdistuma seerumista on 0,8–1,0 ml/min/kg. Kun gestodeenia annettiin kerta-annoksena yhtä aikaa etinyyliestradiolin kanssa, suoria interaktioita ei havaittu.

Eliminaatio

Gestodeenin pitoisuudet seerumissa vähenevät kahdessa vaiheessa. Terminaalille eliminaatiovaiheelle on tyypillistä 12–20 tunnin puoliintumisaika. Gestodeeni erittyy vain metaboloituneessa muodossa virtsaan ja sappeen (suhteessa 6:4). Metaboliittierityksen puoliintumisaika on n. 1 vuorokausi.

Vakaa tila

Gestodeenin farmakokinetiikkaan vaikuttaa SHBG-pitoisuus, joka noin kolminkertaistuu annettaessa gestodeenia samaan aikaan etinyyliestradiolin kanssa. Päivittäisen annon myötä lääkkeen pitoisuus seerumissa noin kolmin- tai nelinkertaistuu ja vakaa tila saavutetaan hoitosyklin jälkimmäisen puoliskon aikana.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta annettaessa etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Seerumin huippupitoisuus, n. 30–80 pg/ml, saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Presysteemisestä konjugaatiosta ja alkureitin aineenvaihdunnasta johtuen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 60 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti, mutta ei spesifisesti seerumin albumiiniin (n. 98,5 %) ja lisää SHBG:n pitoisuutta seerumissa. Jakautumistilavuudeksi määritettiin n. 5–18 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta tällöin muodostuu erilaisia hydroksyloituneita ja metyloituneita metaboliitteja ja nämä esiintyvät vapaina metaboliitteina ja glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma on n. 5–13 ml/min/kg.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuudet seerumissa vähenevät kahdessa vaiheessa, terminaaliseen eliminaatiovaiheeseen on tyypillistä n. 16–24 tunnin puoliintumisaika. Etinyyliestradioli erittyy vain metaboloituneessa muodossa virtsaan ja sappeen (suhteessa 4:6). Metaboliittierityksen puoliintumisaika on n. 1 vuorokausi.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan 3–4 päivän kuluttua ja lääkkeen pitoisuudet seerumissa ovat 20 % suuremmat kuin kerta-annoksen annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni K-25
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Sakkaroosi
Povidoni K-90
Makrogoli
Kalsiumkarbonaatti
Talkki
Montaaniglykolivaha (Vaha E)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sisäpakkaus

Al/PVC-läpipainopakkaus alumiinisuojarahissa. Pakkaus sisältää myös silikageelikuivausainepussin.

Pakkauskoot

21, 3x21 tai 6x21 tablettia sisältävä kalenteripakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.2.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Harmonet tablett, dragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 75 mikrogram gestoden och 20 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat 37,5 mg, sackaros 19,7 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, dragerad.

Läkemedlets utseende: Vit, rund och konvex tablett, diameter 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell antikonception.

Vid beslut att förskriva Harmonet ska den enskilda kvinnans nuvarande riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Harmonet jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Börja inte använda och fortsätt inte användningen av Harmonet om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Hur man tar Harmonet

Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, i den ordning som visas på tablettkartan, tillsammans med en liten mängd vätska. En tablett tas dagligen i 21 på varandra följande dagar. En ny tablettkarta påbörjas efter ett sju dagar långt tablettuppehåll, då en bortfallsblödning vanligen förekommer. Bortfallsblödningen börjar normalt 2–3 dagar efter intaget av den sista tablett och kan fortsätta ännu då nästa tablettkarta påbörjas.

Hur man börjar använda Harmonet

Inget hormonellt preventivmedel har använts (under den senaste månaden)

Första tablett tas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (alltså på den första blödningsdagen). Det är också möjligt att påbörja tablettbehandlingen på dag 2–7, men då rekommenderas att en annan preventivmetod (kondom, spermiedödande medel) används som tillägg under de första sju tablett dagarna.

Vid byte från andra kombinerade p-piller

Användningen av Harmonet bör helst påbörjas dagen efter intaget av den sista tabletten som innehåller de aktiva substanserna av den tidigare behandlingen med kombinerade p-piller, men allra senast dagen efter tablettuppehållet eller efter intaget av den sista placebotabletten på föregående tablettkarta.

Vid byte från en produkt med enbart progestin (minipiller, injektion, implantat, hormonspiral)

Kvinnan kan när som helst byta från en metod med enbart progestin till Harmonet. Harmonet påbörjas då genast på följande dag. Vid byte från implantat eller hormonspiral ska Harmonet påbörjas samma dag som implantatet eller hormonspiralen avlägsnas. Vid byte från injektioner ska Harmonet påbörjas på den dagen då nästa injektion skulle ha getts. I alla dessa fall rekommenderas att kvinnan använder en annan preventivmetod under de första sju tablettdagarna.

Efter abort i första trimestern

Behandlingen kan påbörjas omedelbart. I dessa fall är inga ytterligare preventivmetoder nödvändiga.

Efter förlossning

Eftersom risken för tromboemboli är ökad efter förlossning påbörjas kombinerade p-piller först 28 dagar efter förlossning (om kvinnan inte ammar) eller abort i den andra trimestern. Kvinnan ska också rådas att samtidigt använda en annan preventivmetod under de första sju tablettdagarna. Om kvinnan redan har haft samlag ska graviditet uteslutas innan användningen av kombinerade p-piller påbörjas, eller kvinnan ska invänta sin följande menstruation (se avsnitt 4.6 Graviditet och amning).

Glömd tablett

Det preventiva skyddet kan bli nedsatt om en tablett glöms och framför allt om tablettuppehållet förlängs.

- Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits ska tabletten tas genast när kvinnan kommer ihåg det och följande tabletter tas sedan vid ordinarie tidpunkt.
- Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan kvinnan skulle ha tagit en tablett kan skyddet mot graviditet vara nedsatt.
 - Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det, även om det innebär att hon måste ta två tabletter på samma dag. Följande tabletter tas sedan vid ordinarie tidpunkt. En annan preventivmetod, som t.ex. kondom, bör användas de följande 7 dagarna.
 - Om denna 7 dagars period, då en annan preventivmetod används, sträcker sig över den nuvarande tablettkartan, måste nästa tablettkarta påbörjas så snart den pågående tablettkartan har tagit slut, dvs. inget tablettuppehåll görs mellan förpackningarna. Detta hindrar en förlängd paus i tablettanvändningen, vilket skulle öka risken för okontrollerad ovulation. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän den andra tablettkartan är slut, men stänklödning eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletter tas.
 - Om kvinnan inte har fått någon bortfallsblödning efter den andra tablettkartan ska en eventuell graviditet uteslutas innan en ny tablettkarta påbörjas.

Råd vid kräkningar och/eller diarré

Kräkningar eller diarré inom 4 timmar efter tablettintaget kan leda till ofullständig absorption. Då tillämpas de råd som ges under **Glömd tablett**. Kvinnan ska ta de nödvändiga extra tabletterna från en ny tablettkarta.

Att förskjuta menstruationen

För att förskjuta menstruationen ska kvinnan fortsätta med nästa tablettkarta med Harmonet utan något tablettuppehåll. Förskjutningen kan pågå så länge som önskas, men högst fram till slutet av den andra tablettkartan. Under den här tiden kan genombrottsblödning eller stänklödning förekomma.

Regelbundet intag av Harmonet återupptas sedan efter det normala tablettuppehållet på sju dagar.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av kombinerade p-piller har undersökts hos fertila kvinnor. Dessa produkter är inte avsedda för barn eller tonåringar före menarche.

Äldre

Kombinerade p-piller är inte avsedda för kvinnor som passerat klimakteriet.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd:

- förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. *angina pectoris*)
 - cerebrovasikulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- tromboflebit eller tidigare tromboflebit i djup ven
- trombogen valvulopati
- trombogen rytmrubbning
- känd eller misstänkt bröstcancer
- endometrie-cancer eller annan bekräftad eller misstänkt neoplasi med känslighet för estrogen
- odiagnostiserad vaginalblödning
- kolestatisk gulsot i samband med graviditet eller gulsot före användningen av kombinerade p-piller
- leveradenom eller karcinom, en aktiv leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- känd eller misstänkt graviditet
- pankreatit eller tidigare pankreatit med allvarlig hypertriglyceridemi
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Harmonet är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller av läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Harmonet diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkare ska då besluta om användningen av Harmonet ska avbrytas.

Risken för kardiovaskulära biverkningar i anknytning till användningen av kombinerade p-piller ökar med stigande ålder och riklig rökning (minst 15 cigaretter per dag) och risken är tämligen hög hos kvinnor över 35 år. Därför ska kvinnor som använder kombinerade p-piller starkt rekommenderas att sluta röka.

1. Ventrombos och arteriell trombos och tromboemboli

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Harmonet kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Harmonet, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Vid användningen av kombinationen estrogen/progestin ska sådan produkt ordineras som innehåller estrogen och progestin så lite som möjligt, som har konstaterats vara tillförlitlig och motsvarar patientens behov.

Om patienten inte tidigare använt kombinerade p-piller ska en produkt som innehåller under 50 mikrog estrogen ordineras.

Hos kvinnor, som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Man uppskattar³ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande gestoden kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6⁴ kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

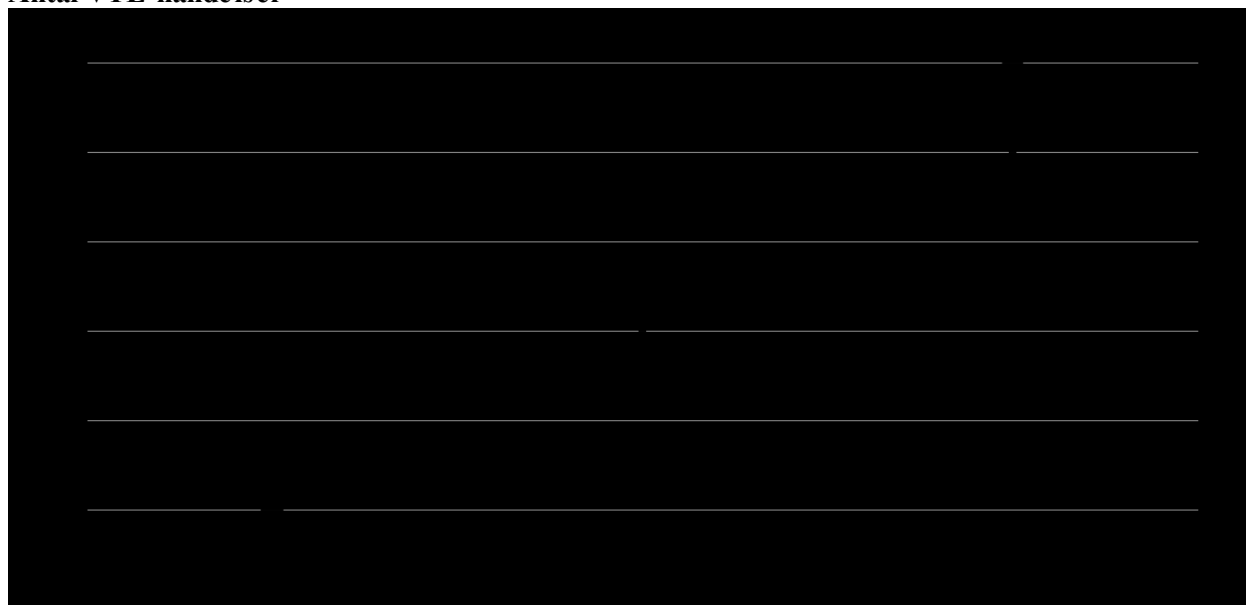
VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

³ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

⁴ Genomsnittsintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



Ingen användning av
kombinerade hormonella
preventivmedel
(2 händelser)

Kombinerade hormonella
preventivmedel som innehåller
levonorgestrel
(5–7 händelser)

Kombinerade hormonella
preventivmedel som innehåller
gestoden
(9–12 händelser)

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Harmonet är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Harmonet inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemopty
- kraftig bröstsmärta
- kraftig svindel eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Harmonet är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel bör avrådas från att röka. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (nuvarande eller tidigare arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk <i>lupus erythematosus</i> .

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- känsla av mättnad, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfäddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

2. Tumörer i könsorganen

Cervixcancer

Den viktigaste riskfaktorn för cervixcancer är permanent humant papillomvirusinfektion.

Enligt vissa studier kan användningen av kombinerade p-piller hos vissa kvinnor vara förknippad med en ökad risk för cervikal intraepitelial neoplasia eller invasiv cervixcancer. Fortsatt oenighet råder dock om i vilken omfattning detta kan vara resultat av ett sexuellt beteende och andra faktorer. Vid odiagnostiserad vaginal blödning är lämpliga diagnostiska åtgärder indicerade.

Bröstcancer

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR 1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller jämfört med kvinnor som aldrig har använt dem. Den förhöjda risken försvinner gradvis under loppet av 10 år efter avslutad användning av kombinerade p-piller. Dessa studier visar inte på något orsakssamband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller som ett resultat av regelbunden klinisk uppföljning, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med bröstcancerriksen under hela livstiden. Bröstcancer som diagnostiseras hos användare av kombinerade p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med bröstcancer hos dem som aldrig använt p-piller.

3. Leverneoplasi/leversjukdom

Användning av kombinerade p-piller kan i mycket sällsynta fall vara förknippad med förekomst av godartade levertumörer, och ännu mer sällan med förekomst av elakartade levercellstumörer. Risken tenderar att öka vid förlängd användning av kombinerade p-piller. Ruptur i en godartad levertumör kan leda till intraabdominal blödning med dödlig utgång.

Under behandling med kombinerade p-piller utvecklas detta tillstånd med större sannolikhet hos kvinnor med tidigare kolestas i samband med användning av kombinerade p-piller eller graviditet. Om dessa kvinnor ordinerar kombinerade p-piller krävs noggrann övervakning och om tillståndet förnyas ska användningen av kombinerade p-piller avbrytas.

Levercellskador har rapporterats i samband med användningen av kombinerade p-piller. Om en levercellskada orsakad av ett läkemedel konstateras i ett tidigt skede kan svårighetsgraden av hepatotoxicitet bli lindrigare vid tidig utsättning av tablettorna. Om en levercellskada konstateras ska patienten genast avbryta användningen av kombinerade p-piller, börja använda en icke-hormonell preventivmetod och tala med sin läkare.

Akut eller kronisk störning i leverfunktionen kan kräva avbrytande av kombinerade p-piller tills leverfunktionen återgått till det normala.

4. Ögonskador

Nätthinnetromboser har rapporterats i samband med användningen av kombinerade p-piller. Dessa kan ha lett till partiell eller fullständig synförlust. Användningen av kombinerade p-piller ska avbrytas och

orsaken till symtomen redas ut framför allt om det finns tecken på följande symtom: synstörning, proptos eller diplopi, papillödem eller kärlskador på näthinnan.

5. Gallblåsan

Enligt tidigare studier har patienter som använder kombinerade p-piller och estrogen en ökad relativ risk att under sin livstid hamna i en galloperation. Enligt färskare studier är den relativa risken för en gallblåsesjukdom hos användare av kombinerade p-piller ändå liten.

6. Blodtryck

Förhöjt blodtryck har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Om kvinnan har haft hypertoni eller en annan sjukdom eller njursjukdom i anknytning till den rekommenderas andra preventivmetoder. Om en kvinna med hypertoni ordinerar kombinerade p-piller, krävs noggrann övervakning och vid avsevärd stigning av blodtrycket ska kombinerade p-piller sättas ut (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer). Hos de flesta kvinnor normaliseras blodtrycket efter avslutad användning av kombinerade p-piller. Det finns ingen skillnad i förekomsten av hypertoni hos kvinnor som någon gång använt kombinerade p-piller jämfört med kvinnor som aldrig har använt dem.

7. Migrän/huvudvärk

Förvärrad migrän eller upprepade, ihållande eller svåra episoder av huvudvärk kräver utsättning av kombinerade p-piller och bedömning av underliggande orsak.

Patienter med migrän (framför allt hos patienter med migrän med aura) som använder kombinerade p-piller kan ha ökad risk för stroke.

8. Immunsystemet

Angioödem

Exogena estrogener kan orsaka eller förvärra symtom på arvet eller förvärvat angioödem.

FÖRSIKTIGHET

1. Läkarundersökning och uppföljning

Innan användning av Harmonet påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombosor, inklusive risken med Harmonet jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna.

Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

2. Effekter på kolhydrat- och fettmetabolismen

Glukosintolerans har rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. Kvinnor med nedsatt glukostolerans eller diabetes mellitus ska övervakas noga under användningen av kombinerade p-piller. Hos ett litet antal kvinnor förekommer skadliga förändringar i fettmetabolismen under användningen av p-piller. Icke-hormonella preventivmetoder ska övervägas hos kvinnor med okontrollerad dyslipidemi. Hos ett litet antal kvinnor utvecklas permanent hypertriglyceridemi under användning av kombinerade p-piller. Förhöjda triglycerider i plasma kan leda till pankreatit eller en annan komplikation.

Minskning av HDL-koncentrationen i serum har rapporterats i samband med användningen av många progestinprodukter. Eftersom estrogen ökar koncentrationen av HDL-kolesterol beror den totala effekten av kombinerade p-piller på balansen mellan de totala estrogen- och progestindoserna och egenskaperna av och den totala mängden progestin i produkten. Mängden båda hormoner ska beaktas vid val av kombinerade p-piller.

Patienter med hyperlipidemi ska övervakas noga under behandlingen med kombinerade p-piller.

3. Vaginal blödning

Genombrottsblödning och stänklödning förekommer ibland i samband med användningen av kombinerade p-piller, särskilt under de tre första behandlingsmånaderna. Typen av progestin och dosstorleken kan påverka. Icke-hormonella orsaker ska beaktas och eventuell malignitet eller gravitet uteslutas. Ifall det inte är fråga om en sjukdom, kan fortsatt användning av kombinerade p-piller eller byte till en annan produkt lösa problemet.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om kombinerade p-piller har tagits enligt anvisningarna är kvinnan sannolikt inte gravid. Om kombinerade p-piller däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit, ska kvinnan avbryta användningen av tabletter och byta till en icke-hormonell preventivmetod tills graviditet uteslutits.

Amenorré (eventuellt också anovulation) och oligomenorré (framför allt om det förekommit tidigare) kan förekomma hos vissa kvinnor efter avslutad användning av p-piller.

4. Levern

Akut eller kronisk störning i leverfunktionen kan kräva utsättning av kombinerade p-piller tills leverfunktionen normaliserats. Steroidhormoner kan metaboliseras dåligt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5. Depression

Om betydande depression förekommer i samband med användningen av kombinerade p-piller ska användningen avbrytas och kvinnan byta till en annan preventivmetod för att utreda sambandet mellan medicineringen och symtomet. Kvinnor som tidigare haft depression ska övervakas noga under användningen av kombinerade p-piller och användningen ska avbrytas om depression uppstår på nytt.

6. Folatkoncentration

Koncentrationen av serumfolat kan minska till följd av användningen av kombinerade p-piller. Denna minskning kan vara kliniskt betydande om kvinnan blir gravid genast efter avslutad användning av kombinerade p-piller.

7. Vätskeretention

Kombinerade p-piller ska ordineras med försiktighet till patienter vars tillstånd kan försämrans av vätskeretention.

8. Övrigt

Diarré och/eller kräkningar kan försämrans absorptionen av hormoner och minska serumkoncentrationer.

Växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas tillsammans med Harmonet. Johannesört kan leda till minskning av plasmakoncentrationerna för de aktiva substanserna och därmed till nedsatt effekt (se avsnitt 4.5 Interaktioner).

Psykiska störningar

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depression kan vara allvarlig och är också en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också snart efter inledd behandling.

ALAT-stegring

I kliniska studier med patienter med hepatit C-virusinfektioner, som behandlats med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, uppvisades ALAT-stegringar, som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringar var signifikant vanligare hos kvinnor som använder läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade p-piller. Även bland patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-stegringar hos kvinnor som använder läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade p-piller (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Information om hjälpämnen

Harmonet innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Kvinnor med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner

Interaktioner mellan etinylestradiol och andra substanser kan leda till minskning eller stigning av etinylestradiolkoncentrationen i serum.

Minskning av etinylestradiolkoncentrationen kan öka genombrottsblödningar, oregelbundna menstruationer och orsaka nedsatt antikonceptiv effekt.

Om det tillsammans med etinylestradiol används produkter som kan minska etinylestradiolkoncentrationen i plasma rekommenderas icke-hormonell preventivmetod (såsom kondom eller spermiedödande medel) utöver regelbunden användning av Harmonet. Om långvarig användning av dessa produkter är nödvändig är kombinerade p-piller inte förstahandsalternativ vid val av preventivmetod.

Efter avslutad användning av produkter som minskar etinylestradiolkoncentrationen i plasma rekommenderas användning av en icke-hormonell preventivmetod som tillägg under minst 7 dagar och rekommenderas att användas ännu längre om den avslutade produkten har inducerat mikrosomala leverenzymerna och således minskat etinylestradiolkoncentrationen rekommenderas en längre användning. Denna enzyminduktion kan pågå i flera veckor beroende på dos, hur länge användningen pågick och elimineringshastighet av den inducerande substansen.

Exempel på substansen som kan minska etinylestradiolkoncentrationen i serum:

- En substans som minskar den gastrointestinala transittiden.
- En substans som inducerar mikrosomala leverenzymerna, såsom rifampicin, rifabutin, barbiturater, primidon, fenybutazon, fenytoin, dexametason, griseofulvin, topiramid, vissa proteashämmare och modafinil.
- Ritonavir (eventuell genom induktion av mikrosomala leverenzymerna)

Exempel på substansen som kan höja etinylestradiolkoncentrationen i serum:

- Atorvastatin
- Kompetitiva hämmare vid metabolisering av etinylestradiol till sulfat i gastrointestinala väggen, såsom askorbinsyra (C-vitamin) och paracetamol.
- Hämmare av cytokrom P 450 3A4 isoenzym, såsom indinavir, flukonazol, troleandomycin.

Troleandomycin kan öka risken för intrahepatisk kolestas vid samtidig användning av kombinerade p-piller.

Etinylestradiol kan påverka metabolismen av andra läkemedel genom inhibering av mikrosomala leverenzymerna eller inducering av deras hepatiska konjugering, framför allt glukuronidering. Koncentrationen i plasma eller vävnad kan därmed både stiga (t.ex. ciklosporin, teofyllin, kortikosteroider) eller sjunka (t.ex. lamotrigin).

Påbörjandet av ett hormonellt preventivmedel hos en kvinna som använder lamotrigin kan minska lamotriginkoncentrationen i plasma och minska dess antikonvulsiva effekt. På motsvarande sätt kan utsättning av preventivmedlet höja lamotriginkoncentrationen i plasma.

Tillsammans med flunarizinbehandling har p-piller rapporterats orsaka ökad risk för galaktorré.

Försiktighet ska iakttas då tizanidin ordineras till patienter som använder ett oralt preventivmedel. Orala p-piller som innehåller etinylestradiol och gestoden höjer på ett kliniskt betydande sätt tizanidinkoncentrationen i plasma och förstärker dess effekt.

Andra samtidiga läkemedelsbehandlingar ska gås igenom för att kunna identifiera eventuella interaktioner.

Växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas tillsammans med detta läkemedel eftersom det kan reducera den antikonceptiva effekten. Genombrottsblödning och oönskade graviditeter har rapporterats. Orsaken är att johannesört har en inducerande effekt på metaboliska enzymer och denna effekt kan kvarstå i 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, eller glekaprevir/pibrentasvir kan öka risken för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3 och 4.4). Patienter som använder Harmonet måste byta till en annan preventivmetod (t.ex. enbart progestin-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan denna kombinationsbehandling kan påbörjas. Behandling med Harmonet kan återupptas 2 veckor efter avslutad kombinationsbehandling med dessa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Produkten ska inte användas under graviditet.

Graviditet

Om graviditet inträffar under användning av kombinerade p-piller ska behandlingen omedelbart avslutas. Det finns inga övertygande bevis på skadliga effekter för fostret orsakade av estrogen och progestin i kombinerade p-piller då dessa oavsiktligt har tagits under tidig graviditet.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Harmonet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amning kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden bröstmjök och ändra dess sammansättning. Användning av kombinerade p-piller ska generellt inte rekommenderas förrän mamman helt har slutat amma barnet. Små mängder av steroider och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjök. Vissa biverkningar hos barn har rapporterats, bl.a. gulsot och förstoring av bröst.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant

4.8 Biverkningar

En ökad risk för följande negativa händelser har rapporterats vid användning av kombinerade p-piller:

- En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli, har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.
- epitelatypi i livmoderhalsen (CIN) och cervixcancer
- bröstcancerdiagnos
- godartade levertumörer (t.ex. fokal nodulär hyperplasi och leveradenom).

Andra eventuella biverkningar hos användare av kombinerade p-piller:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar	Humörsvängningar, inklusive depression, förändrad libido			
Reproduktionsorgan	Menstruationsstörningar, genombrotts- och stänklödning, smärta i bröstet, ömma bröst, bröstförstoring, sekretion, dysmenorré, förändringar i livmoderhalsens ektropion och sekretion, amenorré			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, inklusive migrän, nervositet, yrsel		Förvärrad korea	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, buksmärta	Magkramper, svullnad	Pankreatit, ischemisk kolit, leveradenom, hepatocellulärt karcinom, inflammatorisk tarmsjukdom (ingen känd frekvens) (Crohns sjukdom, ulcerös kolit)	
Hud	Akne	Utslag, kloasma (melasma) som kan bli permanent, hirsutism, alopeci	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Infektioner och infestationer	Vaginit, inklusive kandidos			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade			levercellskarcinom	
Allmänna symtom	Vätskeretention/svullnad			
Metabolism och nutrition		Förändrad aptit (minskad eller ökad)	Glukosintolerans, förvärrad porfyri	
Blodkärl			Förvärrade varicer, venös eller arteriell tromboembolism	
Lever och gallvägar			Kolestatisk gulsot, gallblåsesjukdomar, inklusive gallstenar. Levercellskada (ingen känd frekvens), t.ex. hepatit, avvikande leverfunktion	

Immunsystemet			Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, inklusive mycket sällsynta fall av urtikaria, angioödem och svåra respiratoriska eller cirkulatoriska reaktioner, förvärrad SLE (systemisk lupus erythematosus)	Förvärrade symtom av hereditärt och förvärvat angioödem.
Ögon			Kontaktlinsintolerans, optikusneurit, vaskulär trombos i näthinnan	
Njurar och urinvägar			Hemolytiskt-uremiskt syndrom	
Undersökningar	Viktförändringar (ökning eller minskning)	Förhöjt blodtryck, förändrade lipidkoncentrationer i serum, inklusive hypertriglyceridemi	Nedsatt folatkoncentration i serum	

Optikusneurit kan leda till partiell eller fullständig synförlust.

Kombinerade p-piller kan förvärra existerande gallblåsesjukdom eller orsaka snabbare sjukdomsutveckling hos tidigare symtomfria kvinnor.

Användning av kombinerade p-piller kan minska folatkoncentrationen i serum.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom i anknytning till en överdosering av orala preventivmedel har rapporterats hos vuxna och barn. Sådana symtom inkluderar illamående, kräkningar, ömma bröst, yrsel, buksmärta, sömnhet/trötthet, bortfallsblödning. Det finns ingen antidot och den fortsatta behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Progestogener och estrogener, fasta kombinationspreparat, ATC-kod: G03AA10.

Harmonet är ett kombinerat p-piller som innehåller etinylestradiol och gestoden. Effekten av kombinerade p-piller baseras på en minskning av gonadotropinsekretion som hämmar funktionen av äggstockarna. Den antikonceptiva effekten till följd av detta baseras på flera olika faktorer varav den viktigaste är ovulationshämmning.

Vid korrekt och regelbunden användning av kombinerade p-piller är sannolikheten för misslyckad antikonception 0,1 %. Sannolikheten för misslyckad antikonception vid användning av all slags antikonceptiva piller är 5 %. Tillförlitligheten av de flesta antikonceptiva medel beror på regelbunden användning. Sannolikheten för nedsatt antikonceptiv effekt är större vid uteblivna tabletter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Gestoden

Absorption

Gestoden absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter en engångsdos uppnås maximal serumkoncentration på ca 2–4 ng/ml inom 1 timme efter oralt intag. Biologisk tillgänglighet är cirka 99 %.

Distribution

Gestoden binder sig till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Bara 1–2 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid, 50–70 % är specifikt bundet till SHBG. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar andelen gestoden bundet till serumproteiner, resulterande i en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av den albuminbundna fraktionen. Distributionsvolymen för gestoden är 0,7–1,4 l/kg.

Metabolism

Gestoden metaboliseras fullständigt genom kända rutter för steroidmetabolism. Genomsnittlig metabolisk clearance i serum är 0,8–1,0 ml/min/kg. Då engångsdoser gestoden gavs tillsammans med etinylestradiol observerades inga direkta interaktioner.

Eliminering

Serumkoncentrationen av gestoden avtar i två faser. Den terminala elimineringsfasen har typiskt en halveringstid på 12–20 timmar. Gestoden utsöndras endast som metaboliter i urin och galla (i förhållandet 6:4). Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state

Gestodens farmakokinetik påverkas av SHBG-koncentrationen som ungefär tredubblas vid samtidig administrering av gestoden och etinylestradiol. Serumkoncentrationen ungefär tre- eller fyrdubblas efter daglig administrering och steady-state uppnås under senare halvan av den första behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximal serumkoncentration på ca 30–80 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar. Absolut biotillgänglighet som en följd av presystemisk konjugering och förstapassagemetabolism är cirka 60 %.

Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad men ospecifikt till serumalbumin (cirka 98,5 %), och ökar serumkoncentrationerna för könshormonbindande globulin (SHBG). En distributionsvolym på cirka 5–18 l/kg kunde fastställas.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i både tunntarmens slemhinna och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men ett brett spektrum av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa förekommer både som fria metaboliter och glukuronid- och sulfatkonjugat. Metabolisk clearance är cirka 5–13 ml/min/kg.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol minskar i två faser, typisk halveringstid för den terminala elimineringsfasen är cirka 16–24 timmar. Etinylestradiol utsöndras endast som metaboliter i urin och galla (i förhållandet 4:6). Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka 1 dygn.

Steady-state

Steady-state uppnås efter 3–4 dagar och serumkoncentrationerna är 20 % högre än efter administrering av en engångsdos.

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K-25
Magnesiumstearat

Dragering:

Sackaros
Povidon K-90
Makrogol
Kalciumkarbonat
Talk
Montanglykolvax (Vax E)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innerförpackning

Al/PVC-blistorförpackning i aluminiumpåse. Förpackningen innehåller också en påse med silikageldesiccant.

Förpackningsstorlekar

En förpackning med 21, 3 x 21 eller 6 x 21 tabletter i kalenderförpackningen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12110

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.2.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 21.6.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.09.2022