

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Harmonet tabletti, päällystetty.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 75 mikrogrammaa gestodeenia ja 20 mikrogrammaa etinyyliestradiolia.
Apuaineet: laktoosimonohydraattia 37,5 mg/tabletti ja sakkaroosia 19,7 mg/tabletti.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.
Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, halkaisija 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonaalinen raskauden ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Älä aloita tai jatka Harmonetin käyttöä, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

HARMONET -tabletin ottaminen

Tabletit 1-21 sisältävät vaikuttavaa ainetta.

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suurin piirtein samaan kellonaikaan pienen nestemäärän kera. Joka päivä otetaan yksi vaikuttavaa ainetta sisältävä 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 Harmonettea, jolla jatketaan heti seuraavana päivänä. Harmonetin käyttö aloitetaan implantin tai kierukan poistamisen jälkeen niiden poistopäivänä. Injektiota käytettäessä Harmonet 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. 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 kuluu **alle 12 tuntia**, se on otettava heti kun asia muistuu mieleen ja sitä seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.
- Jos tabletin unohtamisesta on ehtinyt kuluu **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 ripuliulostus 4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta saattaa johtaa valmisteeseen epätäydelliseen imeytymiseen. Tällöin sovelletaan ohjeita **Tabletin unohtaminen**. Naisen on otettava tarvittavat ylimääräiset tabletit uudestapakkauksesta.

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.

Harmonetin säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen seitsemän päivän tablettitauon jälkeen.

Lapset

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

Vanhukset

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei saa käyttää minkään seuraavan tilan yhteydessä.

- Tromboflebiitti tai tromboemboliset häiriöt
- Aiempi syvän laskimon tromboflebiitti tai tromboemboliset häiriöt
- Aivoverisuoni- tai sepelvaltimotauti
- Trombogeeninen valvulopatia
- Trombogeeninen rytmihäiriö
- Perinnölliset tai saadut trombofiliat
- Diabetes kun siihen liittyy verisuonimuutoksia
- Kontrollioimaton kohonnut verenpaine
- Todettu tai oletettu rintasyöpä
- Endometriumien syöpä tai muu todettu tai epäilty estrogeenille herkkä neoplasia
- Diagnoisimatonta verenvuotoa 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
- Päänsärky, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita, kuten aura
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

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

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy suurentunut laskimo- ja valtimotromboosien ja tromboembolisten tapahtumien riski.

Käytettäessä estrogeeni/progestiini-yhdistelmää tulee potilaalle määrätä hoito, joka sisältää estrogeenia mahdollisimman vähän ja progestiinia, 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.

- *Laskimotromboosi ja tromboembolia*

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö suurentaa laskimotromboosien ja tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Kaikkien oraalisten yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy suurentunut laskimotromboosin ja laskimotromboemolian riski verrattuna ehkäisytabletteja käyttämättömillä. Lisääntynyt riski on

käyttäjälle suurin hänen kautta aikojen ensimmäisen yhdistelmäehkäisytablettihoitovuoden aikana. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1-2 %.

Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että etinyyliestradiolia, useinmiten annoksena 30 µg ja progestiinia, kuten gestodeenia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttö suurentaa laskimotromboosin ja tromboembolian riskiä. Edellä mainituilla käyttäjillä on suurempi riski kuin naisilla, jotka käyttävät alle 50 µg etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia (progestiini) sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja. Eräissä toisissa tutkimuksissa suurentunutta vaaraa ei ole osoitettu.

Niistä yhdistelmäehkäisyvalmisteista, jotka sisältävät gestodeenia ja 20 µg etinyyliestradiolia, ei ole olemassa riittävästi tietoa, joista pystyisi päättämään laskimotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien suhteellista riskiä.

Laskimotromboottisten ja tromboembolian suhteellisen riskin on havaittu hieman suurentuneen (1,5-2 kertainen riski) 30 µg etinyyliestradiolia ja desogestreelia tai gestodeenia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla, verrattuna alle 50 µg etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttäviin naisiin. Alle 50 µg etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävillä naisilla laskimotromboosin ja tromboembolian ilmaantuvuus on noin 20 tapausta 100 000 naishoitovuotta kohden. Käytettäessä yhdistelmäehkäisytabletteja, jotka sisältävät 30 µg etinyyliestradiolia yhdistettynä joko desogestreeniin tai gestodeeniin, ilmaantuvuus on noin 30-40 tapausta 100 000 naishoitovuotta kohden, siis 10-20 lisätapausta 100 000 naishoitovuotta kohden.

Tämä tieto tulisi ottaa huomioon yhdistelmäehkäisytabletteja määrättäessä ja eri ehkäisymenetelmien käyttöä harkittaessa. Riski/hyöty-suhdetta harkittaessa on otettava huomioon, että raskauteen liittyvä riski on suurempi kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvä riski.

Riski suurenee entisestään, jos naisella on laskimotromboosille ja tromboembolialle altistavia sairauksia.

Esimerkkejä laskimotromboosille ja tromboembolialle altistavista tiloista ovat:

- lihavuus
- leikkaus tai trauma, johon liittyy suurentunut tromboosiriski
- äskettäin tapahtunut synnytys tai toisen raskauskolmanneksen aikana tehty raskaudenkeskeytys
- pitkään kestävä liikkumattomuus
- korkea ikä

Jos mahdollista, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa:

- neljä viikkoa ennen elektiiivistä leikkausta, johon liittyy suurentunut tromboosiriski, ja kaksi viikkoa sen jälkeen
- pitkään kestävä liikkumattomuuden aikana.

- *Valtimotromboosi ja tromboembolia*

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö suurentaa valtimotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien riskiä. Ilmoitettuja tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti ja aivovaskulaariset tapahtumat (iskeeminen ja aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö).

Valtimotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien riski suurenee entisestään, jos naisella on taustalla riskitekijöitä.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä yhdistelmäehkäisytabletteja naisille, joilla on valtimotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä.

Esimerkkejä valtimotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöistä ovat:

- tupakointi
- hypertensio
- hyperlipidemiat
- lihavuus
- korkea ikä

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 sukupuolikäyttämisen 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. Rintasyöpädiagnoosin riski ei enää suurene, kun tablettien käytön lopettamisesta on kulunut vähintään 10 vuotta. 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 rintasyövät 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 maksasolukasvainien 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, papilledeema tai retinan verisuonivauriot.

5. Sappirakko

Aiempien tutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien ja estrogeenien käyttäjillä on lisääntynyt suhteellinen elinaikainen sappirakkoleikkauriski. Tuoreempien 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 ehkäisykeinoa. Jos hypertensiiviselle naiselle määrätään yhdistelmäehkäisy-tabletteja, häntä tulee seurata huolellisesti ja jos verenpaine nousee merkitsevästi, yhdistelmä-ehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Useimmilla naisilla kohonnut verenpaine normalisoituu yhdistelmäehkäisytablettien käytön päätyttyä eikä hypertension esiintymisessä ole eroa yhdistelmä-ehkäisytabletteja 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. Immuunijärjestelmä

Angioedeema

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, varsinkin naisilla, joilla on perinnöllinen angioedeema.

KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT VAROTOIMET

1. Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloitusta otetaan täydellinen henkilökohtainen anamneesi sekä sukuanamneesi ja tehdään lääkärintarkastus. Tutkimus toistetaan vähintään kerran vuodessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Lääkärintutkimuksessa tulee suorittaa erityisesti verenpaineen mittausta, rintojen, vatsan ja sisäsynnyttimien (kohdunkaulan sytologia mukaanlukien) tutkimukset ja asiaankuuluvat laboratoriokokeet. Papa -koe tulee tehdä seksuaalisesti aktiivisille potilaille, tai jos se muista syistä nähdään tarpeelliseksi. Mikäli todetaan diagnosoimaton jatkuva tai

toistuva poikkeava vaginaverenvuoto, on maligniteetti poissuljettava asianmukaisin diagnostisin toimenpitein. Jos sukuanamneesissa tulee esiin paljon rintasyöpää tai jos rinnoissa todetaan kyhmyjä, erityisen huolellinen seuranta on tarpeen.

Käyttäjille tulee kertoa, ettei tuote suojaa HIV-tartunnalta (AIDS) eikä 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 progestiiniainemien käytön yhteydessä. Koska estrogeeni lisää HDL-kolesterolin määrää, yhdistelmäehkäisytablettien kokonaisvaikutus riippuu estrogeeni- ja progestiiniannosten välisestä tasapainosta ja ehkäisyainemien käytettyjen progestiinien 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 aineeseen voi ratkaista ongelman.

Joillakin naisilla tyhjennysvuoto saattaa jäädä tulematta tablettitauon aikana. Jos yhdistelmäehkäisytabletti 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 ehkäisy menetelmään, 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 ehkäisy menetelmään, 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 Harmonetin kanssa. Mäkikuisma voi aiheuttaa Harmonetin plasmapitoisuuksien laskun ja vaikutuksen heikentymisen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset).

Henkilöillä, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasi vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

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 Harmonetin käytön lisäksi. Mikäli valmisteita joudutaan käyttämään pitkäaikaisesti, eivät yhdistelmäehkäisytabletit ole ensisijainen ehkäisymenelmä.

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 läpikulku-aikaa.
- Aine, joka indusoi maksan mikrosomaalisia entsyymejä, kuten rifampisiini, rifabutiini, barbituraatit, primidoni, fenyylimbutatsoni, fenytoiini, deksametasoni, griseofulviini, topiramaatti, eräät proteaasin estäjät ja modafiniili.
- Ritonaviiri (mahdollisesti indusoimalla maksan mikrosomaalisia entsyymejä)

- Eräät antibiootit (esim. ampisilliini ja muut penisilliinit, tetrasykliinit), vähentämällä estrogeenien enterohepaattista kiertoa.

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 inhiboimalla 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 antikonvulsivista 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. Lämpäisyvuotoa ja ei-toivottuja raskauksia on raportoitu. Tämä johtuu mäkikuisman metaboliaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta ja vaikutus voi kestää 2 viikkoa mäkikuisman lopettamisen jälkeen.

4.6 Fertilitteetti, 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.

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 koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön on liittynyt seuraavien tapahtumien suurentunut riski:

- laskimo- ja valtimotromboottiset ja tromboemboliset tapahtumat, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, laskimotromboosi ja keuhkoembolia
- kohdunkaulan epiteelin atypia (CIN) ja kohdunkaulasyöpä
- rintasyöpädiagnoosi
- hyvänlaatuiset maksakasvaimet (esim. fokaalinen nodulaarinen hyperplasia ja maksa-adenooma).

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvät vakavat haittavaikutukset, ks. kohta 4.4.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä:

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
Psyykkiset häiriöt	Mielialamuutokset, mukaan lukien masennus, libidon muutokset		
Sukupuolielimet	Muutokset kuukautisissa, tiputtelu- ja läpäisyvuotoja, rintakipua, rintojen arkuus, rintojen kasvu, sekreetio, dysmenorrea, muutokset kohdun-kaulan ektropiumissa ja sekreetiossa, amenorrea		
Hermosto	Päänsärky, mukaan lukien migreeni, hermostuneisuus, huimaus		Korean paheneminen
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Vatsakouristuksia, turvotuksia	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, maksa-adenooma, hepatosellulaarinen karsinooma, tulehduksellinen suolisto-sairaus (yleisyys tuntematon) (Crohnin tauti, haavainen koliitti)
Iho	Akne	Ihottuma, kloasma (melasma) joka voi jäädä pysyväksi,	Erythema nodosum, erythema multiforme

		hirsutismi, alopesia	
Infektiot	Vaginiitti, mukaan lukien kandidiaasi		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			maksasolukarsinooma
Yleisoireet	Nesteretentio/turvotus		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Muuttunut ruoka-halu (heikentynyt tai parantunut)	Glukoosi-intoleranssi, porfyrian paheneminen
Verisuonisto			Suonikohjujen paheneminen
Maksa ja sappi			Kolestaattista keltaisuutta, sappirakkosairauksia, mukaan lukien sappikivi. Maksasoluvaurio (yleisyys tuntematon) esim. hepatiitti, poikkeava maksatoiminta
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien hyvin harvinaisia urtikariatapauksia, angio-edeema ja vaikeita reaktioita hengitys- ja verenkiertojärjestelmässä, SLE:n (systemic lupus erythematosus) paheneminen
Silmät			Piilolinssien sopimattomuus, näköhermon tulehdus, retinaalinen vaskulaarinen tromboosi
Munuaiset ja virtsatiet			Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Tutkimukset	Painonmuutokset (nousu tai lasku)	Verenpaineen nousu, muutoksia seerumin lipidipitoisuuksissa mukaan lukien hypertriglyseri-demia	Seerumin folaattipitoisuuksien aleneminen

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.

METABOLIA

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. Terminaaliseen 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 (EE)

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.

METABOLIA

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. Metabolin puhdistuma on n. 5 - 13 ml/min/kg.

ELIMINAATIO

Etinyyliestradiolin pitoisuudet seerumissa vähenevät kahdessa vaiheessa, terminaaliseen eliminaatiovaiheelle 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:

Sakkarooosi

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

PVC-läpipainopakkaus

Pakkaustyyppi

21, 3x21 tai 6x21 tablettia sisältävä kalenteripakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

Edustaja

Pfizer AB

191 90 Sollentuna, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.2.1997 / 21.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.9.2011