

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Harmonet 75 mikrogramov/20 mikrogramov obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 75 mikrogramov gestodena in 20 mikrogramov etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 37,505 mg laktoze monohidrata in 19,66 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

bela, okrogla tableta s svetlečo površino

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Harmonet je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Harmonet v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC – combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno enakem času v zaporedju, kot je označeno na ovojnini. 21 zaporednih dni je treba vsak dan vzeti eno tableto, čemur sledi 7 dni premora brez jemanja tablet. Tablete iz novega pakiranja se začne jemati na dan, ki sledi 7-dnevni obdobju brez jemanja tablet. Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi drugi do tretji dan po zadnji tableti. Možno je, da ob začetku jemanja tablet iz novega pretisnega omota odtegnitvena krvavitev še ni končana.

Začetek jemanja zdravila Harmonet

Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov v zadnjem mesecu: Ženska mora začeti jemati zdravilo Harmonet prvi dan naravnega ciklusa (to je prvi dan menstrualne krvavitve). Tablete lahko začne jemati tudi od 2. do 7. dne ciklusa, vendar je v tem primeru priporočljivo, da se med prvimi sedmimi dnevi jemanja uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije (npr. kondome, spermicid).

Predhodna uporaba drugega kombiniranega peroralnega kontraceptiva: Po možnosti mora ženska začeti jemati zdravilo Harmonet dan zatem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto predhodnega

kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar pa najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu običajnega obdobja brez jemanja tablet ali zadnjemu dnevu jemanja neaktivnih tablet predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Predhodna uporaba nekombinirane gestagenske metode (tableta, implantat, intrauterini dostavni sistem (IUS), injekcija):

- Ženska lahko kadarkoli preneha z jemanjem tablet, ki vsebujejo le gestagen; z jemanjem zdravila Harmonet mora začeti naslednji dan.
- Z jemanjem zdravila Harmonet mora začeti na dan odstranitve implantata ali IUS, ki vsebuje le gestagen.
- Z jemanjem zdravila Harmonet mora začeti na dan, ko bi morala dobiti naslednjo injekcijo z gestagenom.

V vseh navedenih primerih je treba ženski svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Po splavu v prvem trimesečju: Ženska lahko takoj začne jemati zdravilo Harmonet. Dodatna zaščita pred nosečnostjo ni potrebna.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju: Ker je takoj po porodu tveganje za tromboembolijo povečano, ženska z jemanjem zdravila Harmonet ne sme začeti prej kot 6 tednov po porodu (v primeru, da mati ne doji) oziroma splavu v drugem trimesečju. Ženski je treba svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije. Če je ženska že imela spolni odnos, je pred dejanskim začetkom jemanja zdravila Harmonet treba izključiti nosečnost oziroma mora ženska z jemanjem počakati do prve menstruacije. Glejte tudi poglavji 4.4 "Dejavniki tveganja za VTE" in 4.6.

Ravnanje pri pozabljenih tabletah

Če ženska pozabi jemati tablete, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša, še posebej, če se zaradi pozabljenih tablet podaljša obdobje brez jemanja tablet.

- Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja manj kot 12 ur, mora pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času.
- Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja več kot 12 ur, ali če je pozabila vzeti več kot eno tableto, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša. Ženska mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo v enem dnevu vzela dve tableti. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času. Naslednjih sedem dni mora uporabljati tudi dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Če ženska med 7-dnevnim obdobjem, ko je potrebna dodatna nehormonska metoda kontracepcije, vzame zadnjo aktivno tableto iz enega pretisnega omota, mora z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota začeti takoj, ko porabi prejšnjega; med obema pretisnima omotoma ne sme biti premora. Na ta način se prepreči podaljšanje premora pri jemanju tablet, kar bi lahko povečalo tveganje za ovulacijo. Verjetnost za pojav odtegnitvene krvavitve med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota je majhna, vendar pa se v tem času lahko pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve. Če ženska po porabljenih tabletah iz drugega pretisnega omota nima odtegnitvene krvavitve, je pred nadaljnjim jemanjem tablet treba izključiti nosečnost.

Nasvet v primeru bruhanja in/ali driske

Če se pojavi bruhanje in/ali driska prej kot 4 ure po zaužitju tablete, obstaja možnost nepopolne absorpcije. V navedenem primeru je treba ravnati tako, kot je opisano v odstavku "Ravnanje pri pozabljenih tabletah". Vzeti je treba dodatno tableto iz rezervnega pretisnega omota.

Odložitev mesečne krvavitve

Če ženska želi mesečno krvavitev odložiti na poznejši čas, mora brez premora nadaljevati z jemanjem tablet Harmonet iz novega pretisnega omota. Mesečno krvavitev lahko odloga dokler želi, vendar pa največ za čas jemanja tablet iz novega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Harmonet nato nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez jemanja tablet.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombiniranih hormonskih kontraceptivov je bila dokazana pri ženskah v rodni dobi. Uporaba pred nastopom prve menstrualne krvavitve ni indicirana.

Starejša populacija

Kombinirani hormonski kontraceptivi niso indicirani za uporabo pri ženskah v obdobju po menopavzi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih:

- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - o venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism])
 - o znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - o velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - o veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - o arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - o cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))
 - o znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - o napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - o veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- jetrni adenom ali karcinom ali aktivna bolezen jeter, vse do normalizacije jetrnega delovanja
- karcinom ali sum na karcinom dojk oziroma druge estrogensko odvisne neoplazije ali sum nanje
- pankreatitis v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo (trenutno ali v anamnezi)
- nepojasnjena vaginalna krvavitev
- nosečnost ali sum na nosečnost

Sočasna uporaba zdravila Harmonet skupaj z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, je kontraindicirana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Harmonet pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Harmonet prekiniti.

- *Tveganje za vensko tromboembolijo*

Z uporabo kateregakoli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za venske tromboembolije (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Harmonet, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo kateregakoli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Harmonet, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne CHC ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo CHC in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od njenih prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjuje¹ se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo CHC, ki vsebujejo gestoden; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo CHC, ki vsebujejo levonorgestrel.

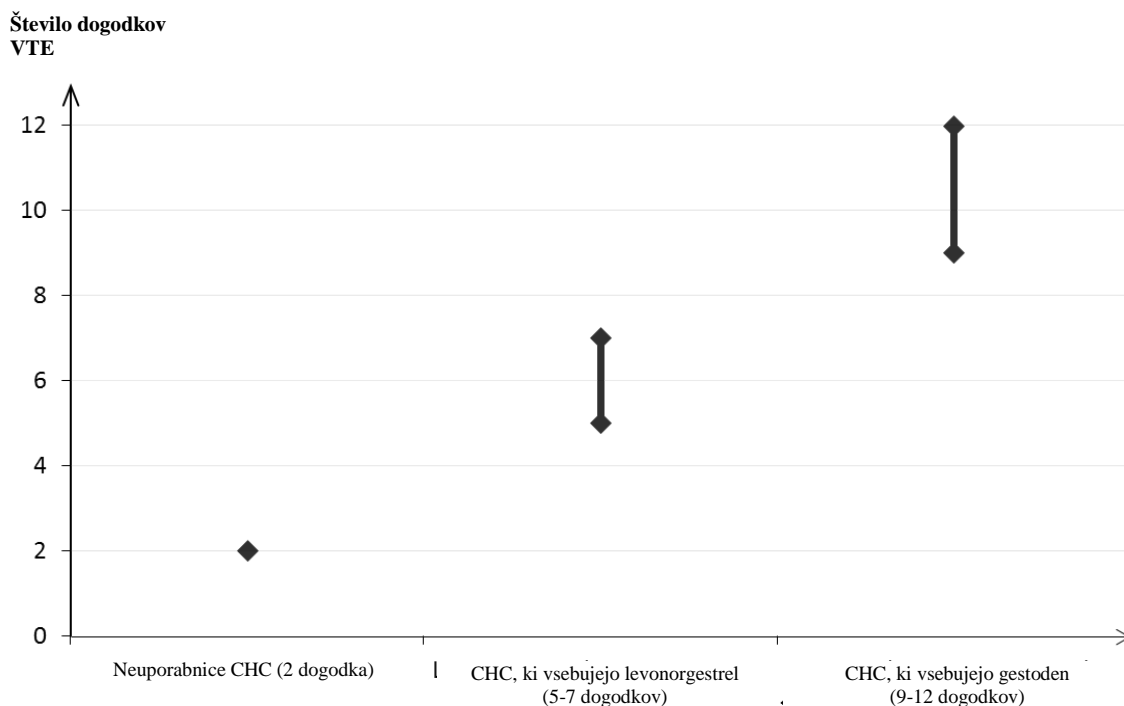
V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

¹ Ocene pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih epidemioloških študij, z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila v primerjavi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel.

² Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale CHC, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

- Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah CHC se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Harmonet je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

dejavnik tveganja	opomba
debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Harmonet ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem

Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	zdravljenju.
pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadarkoli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo CHC napotiti po nasvet k specialistu.
druga klinična stanja, povezana z VTE	rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen
starost	predvsem pri starejših od 35 let

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

- ***Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)***

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemi CHC.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sapa ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

- ***Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)***

V epidemioloških študijah so uporabo CHC povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni insult (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

- *Dejavniki tveganja za ATE*

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne insulte pri uporabnicah CHC se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Harmonet je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

dejavnik tveganja	opomba
starost	predvsem pri starejših od 35 let
kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati CHC. Ženskam, starihim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
hipertenzija	
debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadarkoli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo CHC napotiti po nasvet k specialistu.
migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo CHC, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus

- *Simptomi ATE*

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje CHC.

Simptomi cerebrovaskularnega insulta lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnoba ali kratko sapo;

- hiter ali nereden srčni utrip.

Očesne bolezni

Pri uporabi CHC so poročali o trombozi žilja mrežnice (glejte tudi "*Tveganje za vensko tromboembolijo*", zgoraj), kar lahko povzroči delno ali popolno slepoto. V primeru znakov ali simptomov, kot so motnje vida, eksoftalmus, diplopija, papiledem ali spremembe na žilju mrežnice, je treba uporabo CHC opustiti in nemudoma odkriti vzrok.

Krvni tlak

Pri ženskah, ki so uporabljale CHC, so poročali o zvišanju krvnega tlaka.

Pri ženskah s hipertenzijo, hipertenzijo v anamnezi ali boleznimi, ki so povezane s hipertenzijo (vključno z nekaterimi boleznimi ledvic), bo morda treba dati prednost drugi metodi kontracepcije. Pri uporabi CHC v takšnih primerih je priporočeno skrbno spremljanje. V primeru pomembnega zvišanja krvnega tlaka je treba uporabo CHC ukiniti.

Pri ženskah s hudo hipertenzijo je uporaba CHC kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Karcinom rodil

- Rak materničnega vratu

Najpomembnejši dejavnik tveganja za raka materničnega vratu je dlje časa trajajoča okužba s humanim papiloma virusom (HPV).

Nekatere študije kažejo, da je pri nekaterih skupinah žensk uporaba CHC lahko povezana s povečanim tveganjem za cervikalno intraepitelijsko neoplazijo ali invazivno obliko raka materničnega vratu. Vendar pa so mnenja o stopnji drugih vplivov, npr. razlik v spolnem vedenju in drugih dejavnikov, še vedno deljena. V primeru pojava nepojasnjene patološke genitalne krvavitve je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

- Rak dojke

Metaanaliza 54 epidemioloških študij kaže, da je pri ženskah, ki uporabljajo CHC, relativno tveganje za odkritje raka dojke nekoliko povečano (relativno tveganje = 1,24) kot pri ženskah, ki jih niso nikoli uporabljale. Povečano tveganje postopoma izzveni med 10-letnim obdobjem po prenehanju uporabe CHC. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženi vzorec večjega tveganja za odkritje raka dojke je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo CHC (zaradi rednejših kliničnih pregledov), bioloških učinkov CHC ali kombinacije obojega. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo ali so uporabljale CHC, glede na tveganje za pojav raka dojke med celotnim življenjskim obdobjem, majhno. Pri ženskah, ki uporabljajo ali so uporabljale CHC, je rak dojke praviloma odkrit v klinično manj napredovalem stanju v primerjavi z ženskami, ki CHC niso nikoli jemale.

Neoplazija/bolezni jeter

Uporaba CHC je lahko v zelo redkih primerih povezana z jetrnim adenomom in v izjemno redkih primerih s hepatocelularnim karcinomom. Po predvidevanjih se tveganje povečuje s trajanjem uporabe CHC. Zaradi izkrvavitve v trebušno votlino je ruptura jetrnega adenoma lahko smrtna.

Pojav holestaze med uporabo CHC je verjetnejši pri ženskah z anamnezo holestaze zaradi uporabe CHC in pri ženskah z anamnezo holestaze med nosečnostjo. Takšne ženske je treba med uporabo CHC skrbno spremljati. V primeru ponovitve je treba uporabo CHC opustiti.

Pri jemanju CHC so poročali o okvarah jeter. Zgodnje odkritje z zdravili povezanih okvar jeter lahko ob prekinitvi jemanja zmanjša resnost hepatotoksičnosti. V primeru odkritja okvare jeter morajo uporabnice prenehati jemati CHC, začeti uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije in se posvetovati s svojim zdravnikom.

V primeru akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter morajo uporabnice prekiniti jemanje CHC, dokler se delovanje jeter ne normalizira.

Migrena/glavobol

V primeru pojava ali poslabšanja migrene ali pojava ponavljajočega se, dlje časa trajajočega ali hudega glavobola je treba uporabo CHC opustiti in odkriti vzrok.

Pri ženskah, ki imajo migreno (še posebej migreno z avro) in uporabljajo CHC, je tveganje za kap lahko večje (glejte tudi "*Dejavniki tveganja za ATE*", zgoraj).

Bolezni imunskega sistema

Uporaba eksogenih estrogenov lahko inducira ali poslabša simptome angioedema, še posebej pri ženskah s hereditarnim angioedemom.

Vpliv na presnovo ogljikovih hidratov in lipidov

Pri ženskah, ki so uporabljale CHC, so poročali o moteni toleranci za glukozo. Ženske z moteno toleranco za glukozo ali s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo CHC, je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.3).

Pri manjšem številu žensk se lahko med uporabo CHC pojavijo spremembe lipidov. Pri ženskah z nenadzorovano dislipidemijo je treba razmisliti o uporabi nehormonskih metod kontracepcije. Pri manjšem številu žensk se lahko med uporabo CHC pojavi persistentna hipertrigliceridemija. Povečanje vrednosti plazemskih trigliceridov lahko povzroči pankreatitis in druge zaplete.

Estrogeni povečajo vrednosti serumskih lipoproteinov velike gostote (HDL-holesterol), medtem ko so pri številnih gestagenih poročali o zmanjšanju vrednosti serumskega HDL-holesterola. Nekateri gestageni lahko povečajo vrednosti lipoproteinov majhne gostote (LDL) in lahko otežijo nadziranje hiperlipidemij. Čisti učinek CHC je tako odvisen od ravnotežja med odmerki estrogena in gestagena in vrste ter absolutne količine gestagenov v kontraceptivu. Pri izbiri CHC je treba razmisliti o količini obeh hormonov.

Ženske, ki se zdravijo zaradi hiperlipidemij, je treba med uporabo CHC skrbno spremljati.

Genitalne krvavitve

Možno je, da se pri nekaterih ženskah med obdobjem brez jemanja tablet odtegnitvena krvavitve ne pojavi. Če pred prvim izostankom odtegnitvene krvavitve ženska CHC ni jemala v skladu z navodili ali če sta izostali dve zaporedni odtegnitveni krvavitvi, mora do izključitve morebitne nosečnosti uporabo CHC opustiti in uporabljati nehormonsko metodo kontracepcije.

Med uporabo CHC, še posebej med prvimi tremi meseci, se lahko pojavijo vmesne krvavitve/krvavi madeži. Če krvavitve vztrajajo ali se ponavljajo, je treba razmisliti o nehormonskih vzrokih in izvesti ustrezne diagnostične postopke. Če je bila patologija izključena, se bo težava morda odpravila z nadaljnjo uporabo zdravila Harmonet ali z zamenjavo z drugim ustreznim zdravilom.

Pri nekaterih ženskah se lahko po uporabi CHC pojavi amenoreja (lahko z anovulacijo) ali oligomenoreja, še posebej, če je takšno stanje že obstajalo.

Depresija

Ženske z depresijo v anamnezi je treba med uporabo CHC skrbno spremljati in zdravilo v primeru hude ponovitve depresije ukiniti. Ženske, ki med uporabo CHC postanejo močno depresivne, morajo zdravilo nehati jemati in morajo uporabljati alternativno metodo kontracepcije, da bi se tako ugotovila morebitna povezava med simptomi in uporabo zdravila.

Drugo

Zaradi driske in/ali bruhanja se lahko zmanjša absorpcija hormonov in posledično se zmanjšajo serumske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Harmonet ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Harmonet v primerjavi z drugimi CHC, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Če je bila ženska spolno aktivna ali če je to drugače indicirano, je treba odvzeti bris materničnega vratu (Papanicolaou ali PAP test).

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Posebna opozorila glede pomožnih snovi

Zdravilo Harmonet vsebuje laktozo in saharozo. Ženske z redko dedno intoleranco na galaktozo, fruktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze/izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Zvišanje ALT

V kliničnih preskušanjih so se pri bolnikih, ki so jih zaradi okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) zdravili z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, pojavila zvišanja ravni alanin-aminotransferaze (ALT), ki so bila višja kot 5-kratnik zgornje meje normale (ZMN). Zvišanja so bila pomembno pogostejša pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol (kot so kombinirani hormonski kontraceptivi - CHC) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi medsebojnega delovanja med etinilestradiolom in drugimi učinkovinami se lahko serumske koncentracije etinilestradiola zmanjšajo ali povečajo.

Zaradi zmanjšanih koncentracij etinilestradiola se pojavnost vmesnih krvavitev in menstruacijskih nepravilnosti lahko poveča, učinkovitost CHC pa zmanjša.

Pri sočasni uporabi zdravil z etinilestradiolom in učinkovin, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumskih koncentracij etinilestradiola, je ob rednem jemanju zdravila Harmonet priporočljivo uporabljati še dodatne nehormonske metode kontracepcije (npr. kondome in spermicid). V primeru dolgotrajne

uporabe učinkovin, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumskih koncentracij etinilestradiola, CHC ne smejo biti primarno sredstvo kontracepcije.

Uporaba dodatne nehormonske metode kontracepcije je priporočljiva še vsaj 7 dni po prenehanju uporabe učinkovin, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumskih koncentracij etinilestradiola. Po prenehanju uporabe učinkovin, ki lahko serumske koncentracije etinilestradiola zmanjšajo preko indukcije jetrnih mikrosomskih encimov, pa se priporoča še daljšo uporabo dodatne metode kontracepcije. Včasih lahko mine več tednov, preden indukcija encimov popolnoma izzveni, odvisno od odmerka, trajanja uporabe in hitrosti izločanja učinkovine, ki je povzročila indukcijo.

Primeri učinkovin, ki lahko zmanjšajo serumske koncentracije etinilestradiola:

- katerakoli učinkovina, ki skrajša čas prehoda skozi prebavila in s tem zmanjša absorpcijo (npr. odvajala);
- učinkovine, ki inducirajo jetrne mikrosomske encime, npr. rifampicin, rifabutin, barbiturati, primidon, fenilbutazon, fenitoin, deksametazon, grizeofulvin, topiramid, nekateri zaviralci proteaz in modafinil;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) in ritonavir* (verjetno z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov).

Primeri učinkovin, ki lahko povečajo serumske koncentracije etinilestradiola:

- atorvastatin;
- kompetitivni zaviralci sulfatiranja v steni prebavil, kot sta askorbinska kislina (vitamin C) in paracetamol;
- učinkovine, ki zavirajo izoenzime citokroma P450 3A4, kot so indinavir, flukonazol in troleandomicin.

Med sočasno uporabo troleandomicina in CHC je tveganje za intrahepatično holestazo lahko večje.

Etinilestradiol lahko vpliva na presnovo drugih zdravil z zaviranjem jetrnih mikrosomskih encimov ali z induciranjem konjugacije zdravil v jetrih, predvsem glukuronidacije. Glede na to se lahko koncentracije v plazmi in tkivih povečajo (npr. ciklosporin, teofilin, kortikosteroidi) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

Med sočasno uporabo flunarizina in peroralnih kontraceptivov so poročali o povečanem tveganju za pojav galaktoreje.

Pri sočasnem predpisovanju drugih zdravil je treba upoštevati podatke o možnih interakcijah teh zdravil.

** Pri zdravljenju z ritonavirjem se je pokazalo, da ritonavir zmanjša serumske koncentracije etinilestradiola, čeprav je zaviralec citokroma P450 3A4 (glejte zgoraj).*

Vpliv na laboratorijske in druge diagnostične preiskave

Uporaba CHC lahko povzroči nekatere fiziološke spremembe, ki lahko vplivajo na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, kot so:

- biokemični parametri delovanja jeter (vključno z zmanjšanjem koncentracije bilirubina in alkalne fosfataze), ščitnice (povečanje vrednosti celokupnega T3 in T4 zaradi povečanih vrednosti TBG, zmanjšanih privzem prostega T3), nadledvične žleze (povečanje vrednosti plazemskega kortizola, povečanje vrednosti kortizol vezalnega globulina, zmanjšanje vrednosti dehidroepiandrosteronsulfata (DHEAS)) in ledvic (povečanje koncentracije plazemskega kreatinina in kreatininskega očistka);
- plazemska koncentracija (nosilnih) proteinov, kot so kortikosteroide vezalni globulin in lipidne/lipoproteinske frakcije;
- parametri presnove ogljikovih hidratov;
- parametri koagulacije in fibrinolize;
- zmanjšanje koncentracije serumskih folatov.

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, lahko poveča tveganje za zvišanja ravni alanin-aminotransferaze (ALT) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Uporabnice zdravila Harmonet morajo zato pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil preiti na drugo metodo kontracepcije (npr. samo progestagensko kontracepcijo ali nehormonsko metodo). Zdravilo Harmonet lahko ponovno začnejo jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s temi kombinacijami zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pred začetkom uporabe zdravila Harmonet je treba izključiti nosečnost. Če ženska zanosi med uporabo CHC, mora nadaljnje jemanje nemudoma opustiti. Ni trdnih dokazov, ki bi kazali, da estrogen in gestagen v CHC škodljivo delujeta na razvoj otroka, če je do zanositve nenamerno prišlo med uporabo CHC. Glejte tudi poglavje 4.3.

Pri ponovni uvedbi zdravila Harmonet je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

V mleku doječih mater so odkrili manjše količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Poročali so o redkih neželenih učinkih na otroka, vključno z zlatenico in povečanjem dojk. CHC lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo.

Uporaba CHC na splošno ni priporočljiva, dokler doječa mati otroka popolnoma ne odstavi (glede uporabe po porodu glejte tudi poglavje 4.4 "*Dejavniki tveganja za VTE*").

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Harmonet nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, navedeni spodaj, so razvrščeni po pogostnosti:

zelo pogosti:	≥ 1/10
pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
zelo redki:	< 1/10.000
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Uporaba CHC je povezana s povečanim tveganjem za:

- arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke (glejte tudi poglavje 4.4);
- cervikalno intraepitelijsko neoplazijo in raka materničnega vratu;
- odkritje raka dojk;
- benigne jetrne tumorje (npr. žariščna nodularna hiperplazija, jetrni adenom).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: vaginitis, vključno s kandidozo

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Zelo redki: hepatocelularni karcinom

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri urtikarije in angioedema ter hudimi reakcijami z respiratornimi in cirkulacijskimi simptomi

Zelo redki: poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: spremembe apetita (povečanje ali zmanjšanje)

Redki: motena toleranca za glukozo

Zelo redki: poslabšanje porfirije

Psihiatrične motnje

Pogosti: spremembe razpoloženja, vključno z depresijo; spremembe libida

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, vključno z migreno

Pogosti: živčnost in omotica

Zelo redki: poslabšanje horeje

Očesne bolezni

Redki: neprenašanje kontaktnih leč

Zelo redki: optični nevritis* in tromboza žilja mrežnice

Žilne bolezni

Redki: venska trombembolija**, arterijska trombembolija**

Zelo redki: poslabšanje krčnih žil

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje in abdominalna bolečina

Občasni: abdominalni krči in napihnjenost

Zelo redki: pankreatitis, ishemični kolitis

Neznana pogostnost: vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: holestatska zlatenica

Zelo redki: bolezni žolčnika, vključno z žolčnimi kamni***

Neznana pogostnost: okvare jeter (npr. hepatitis, nenormalno delovanje jeter)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Občasni: izpuščaj, kloazma (melazma), ki je lahko trdovratna, hirsutizem in alopecija

Redki: nodozni eritem

Zelo redki: multiformni eritem

Bolezni sečil

Zelo redki: hemolitično-uremični sindrom

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: vmesne krvavitve/krvavi madeži

Pogosti: bolečina, občutljivost in povečanje dojk, sekrecija iz dojk, dismenoreja, spremembe jakosti menstrualne krvavitve, spremembe ektropija in sekrecije materničnega vratu ter amenoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: zastajanje tekočine/edem

Preiskave

Pogosti:	spremembe telesne mase (povečanje ali zmanjšanje)
Občasni:	zvišanje krvnega tlaka, spremembe vrednosti serumskih lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo
Redki:	zmanjšanje vrednosti serumskih folatov****

Opis izbranih neželenih učinkov

- * Optični nevritis lahko povzroči delno ali popolno slepoto.
- ** Pri ženskah, ki uporabljajo CHC, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.
- *** CHC lahko poslabšajo obstoječe bolezni žolčnika. Pri predhodno asimptomatskih ženskah lahko pospešijo razvoj teh bolezni.
- **** Zaradi uporabe CHC se lahko zmanjšajo vrednosti folatov v serumu. To je lahko klinično pomembno, kadar ženska zanosi kmalu po prenehanju jemanja peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja peroralnih kontraceptivov pri odraslih in otrocih lahko vključujejo navzeo, bruhanje, občutljivost dojke, omotico, abdominalno bolečino in zaspanost/utrujenost. Pri ženskah se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev. Specifičnega antidota ni. Če je zaradi prevelikega odmerjanja potrebno zdravljenje, je zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, hormonski sistemski kontraceptivi - gestageni in estrogeni, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA10

Mehanizem delovanja

Zdravilo Harmonet deluje tako, da zavira izločanje gonadotropinov. Osnovni mehanizem njegovega delovanja je inhibicija ovulacije, povzroča pa tudi spremembe cervikalne sluzi (kar oteži vstop sperme v maternico) in spremembe endometrija (kar zmanjšuje verjetnost ugnezdenja).

Pri doslednem in pravilnem jemanju je verjetnost neučinkovitega delovanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov 0,1 % na leto. Pri običajnem jemanju pa je verjetnost neučinkovitega delovanja 5 % za vse peroralne kontraceptive. Učinkovitost večine kontracepcijskih metod je odvisna od njihove pravilne uporabe. Neučinkovitost delovanja je bolj verjetna v primeru izpuščenih odmerkov.

V nadaljevanju navedene nekontracepcijske koristi uporabe CHC so podprte z obsežnimi epidemiološkimi študijami, v katerih so večinoma uporabljali CHC v odmerkih, večjih od 35 mikrogramov etinilestradiola ali 50 mikrogramov mestranola.

Vplivi na menstruacijo:

- rednejši menstruacijski ciklusi;
- manjša izguba krvi in manjša pojavnost anemije zaradi pomanjkanja železa;
- manjša pojavnost dismenoreje.

Vplivi, povezani z inhibicijo ovulacije:

- manjša pojavnost funkcionalnih ovarijskih cist;
- manjša pojavnost ektopičnih nosečnosti.

Druge nekontracepcijske koristi:

- manjša pojavnost fibroadenomov in fibrocistične bolezni dojk;
- manjša pojavnost akutne medenične vnetne bolezni;
- manjša pojavnost raka endometrija;
- manjša pojavnost raka jajčnikov;
- izboljšanje aken.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Gestoden

Absorpcija

Absorpcija gestodena iz prebavil je hitra in popolna. Presnova prvega prehoda je minimalna, biološka uporabnost peroralnega odmerka pa skoraj popolna (99-odstotna). Največje serumske koncentracije doseže v 1 uri po enkratnem peroralnem odmerku.

Porazdelitev

V serumu se gestoden v glavnem (50-70 %) veže na vezalni globulin za spolne hormone (SHBG - sex hormone binding globulin) in v manjšem obsegu tudi na albumine. V prosti obliki je prisotna le manjša količina (1-2 %) gestodena. Spojina ima še posebej veliko afiniteto za vezavo na SHBG. Pri ponavljajočih se odmerkih se gestoden kopiči v plazmi, stanje dinamičnega ravnovesja pa doseže v drugi polovici cikla jemanja.

Biotransformacija

Gestoden se popolnoma presnovi z redukcijo 3-keto skupine in Δ -4 dvojne vezi ter s številnimi stopnjami hidrosilacije.

Izločanje

Serumske vrednosti gestodena se zmanjšujejo v dveh fazah. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih zdravila Harmonet se končni razpolovni čas gestodena zaradi estrogenom povzročenega povečanja vrednosti SHBG podaljša na približno 20 do 28 ur. Velika afiniteta gestodena za vezavo na SHBG prispeva k povečanju vrednosti gestodena v plazmi in podaljšanju končnega razpolovnega časa. Presnovki gestodena se v večji meri izločijo z urinom kot z blatom.

Etinilestradiol

Absorpcija

Absorpcija etinilestradiola iz prebavil je hitra in popolna. Presnova prvega prehoda je obsežna. Srednja biološka uporabnost je približno 40 do 60-odstotna, med posamezniki pa obstajajo znatne

razlike. Po enkratnem peroralnem odmerku so največje plazemske koncentracije etinilestradiola dosežene v 1 do 2 urah.

Porazdelitev

Etinilestradiol se v velikem obsegu veže na serumske albumine (98 %) in inducira povečanje serumskih koncentracij SHBG. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih se plazemske koncentracije etinilestradiola povečajo za približno 25-50 %. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici cikla jemanja.

Biotransformacija

Etinilestradiol je podvržen predsistemski konjugaciji in enterohepatični cirkulaciji. V glavnem se presnavlja z aromatsko hidroksilacijo z encimi citokroma P450. Pri presnovi nastane veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni v obliki prostih presnovkov ter v obliki glukuronidov in sulfatov.

Izločanje

Končni razpolovni čas etinilestradiola je približno 16 do 18 ur. Dispozicijska krivulja kaže, da se serumske koncentracije zmanjšujejo v dveh fazah. Presnovki se v večji meri izločajo z blatom kot z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tveganje za človeka je bilo predhodno ovrednoteno s študijami toksičnosti na živalih. Študije so bile izvedene tako z vsako posamezno učinkovino, etinilestradiolom in gestodenom, kot s kombinacijo obeh.

Med študijami sistemske tolerance pri ponavljajočih se odmerkih niso odkrili učinkov, ki bi nakazovali nepričakovano tveganje za človeka.

Študije akutne toksičnosti ne kažejo tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov pri nenamernem vnosu večkratnih dnevnih kontracepcijskih odmerkov.

Dolgotrajne študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so vrednotile možno tumorogeno delovanje, ne kažejo tumorogenega potenciala v primeru terapevtske uporabe pri ljudeh. Treba pa se je zavedati, da lahko spolni steroidi spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije embriotoksičnosti in teratogenosti etinilestradiola in vrednotenje učinkov kombinacije na plodnost samcev in samic, razvoj plodu, dojenje in sposobnost za razmnoževanje mladičev, ne kažejo tveganja za pojav neželenih učinkov pri priporočeni uporabi zdravila pri človeku. V primeru nenamerne uporabe po zanositvi je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti.

In vitro in *in vivo* študije, izvedene z etinilestradiolom in gestodenom, ne kažejo na možnost mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

povidon K-25

magnezijev stearat (E572)

obloga tablete:

saharoza

makrogol 6000
kalcijev karbonat (E170)
smukec (E553b)
povidon K-90
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Harmonet je na voljo v škatli s pretisnim omotom (PVC/aluminijasta folija), ki vsebuje 21 obloženih tablet; pretisni omot je dodatno shranjen v aluminijastem ovoju, ki vsebuje sušilno sredstvo. Sušilnega sredstva se ne sme zaužiti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00721/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.01.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 18.03.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.12.2018