# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Harmonet, 75 mikrogramów (µg) + 20 mikrogramów (µg), tabletki drażowane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka drażowana zawiera 75 mikrogramów (µg) gestodenu i 20 mikrogramów (µg) etynyloestradiolu.
INN: Gestodenum, Ethinylestradiolum

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka drażowana zawiera 37,505 mg laktozy jednowodnej i 19,660 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane.

Harmonet to biała, okrągła, drażowana tabletka o błyszczącej powierzchni, która jest oznaczona wg 21-dniowego porządku.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie ciąży.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Jak stosować produkt Harmonet**

Tabletki 1-21 zawierają substancje czynne (tabletki aktywne).

Tabletki należy przyjmować, zgodnie z kierunkiem strzałek podanym na opakowaniu, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowa przerwa w przyjmowaniu tabletek. Przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć następnego dnia po przerwie. Krwawienie z odstawienia pojawia się zwykle po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej aktywnej tabletki i może nie ustąpić przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

**Jak rozpocząć stosowanie produktu Harmonet**

Antykoncepcja hormonalna nie była stosowana w poprzednim miesiącu
Przyjmowanie produktu Harmonet należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu (tzn. pierwszego dnia krwawienia miesiączkowego).

Dopuszczalne jest rozpoczęcie przyjmowania tabletek w 2-7 dniu cyklu (np. rozpoczęcie w niedzielę), ale w tym przypadku należy przez pierwsze 7 dni przyjmowania produktu Harmonet stosować dodatkowe niehormonalne metody zapobiegania ciąży (np. prezerwatywa i środek plemnikobójczy).

Zmiana z innego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego (ang. Combined Oral Contraceptive, COC)
Przyjmowanie produktu Harmonet należy najlepiej rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki z dotychczasowego opakowania COC, ale nie później niż następnego dnia po zwykle stosowanej przerwie lub po okresie stosowania nieaktywnych tabletek dotychczasowego COC.

Zmiana z produktu zawierającego tylko progestagen (tabletki zawierające tylko progestagen, implant podskórny, wkładka domaciczna, iniekcja,)
- Przyjmowanie tabletek zawierających tylko progestagen można przerwać w dowolnym dniu; przyjmowanie produktu Harmonet należy rozpocząć następnego dnia.
- Przyjmowanie produktu Harmonet należy rozpocząć tego samego dnia, w którym usunięto implant zawierający tylko progestagen lub wkładkę domaciczną zawierającą tylko progestagen.
- Przyjmowanie produktu Harmonet należy rozpocząć w dniu planowanej kolejnej iniekcji zawierającej tylko progestagen.

We wszystkich opisanych przypadkach wskazane jest stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży przez pierwsze 7 dni przyjmowania produktu Harmonet.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży
Przyjmowanie produktu Harmonet można rozpocząć natychmiast. Dodatkowe zabezpieczenie antykoncepcyjne nie jest potrzebne.

Po porodzie
Bezpośredni okres po porodzie jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego stosowanie produktu Harmonet można rozpocząć nie wcześniej niż 28 dni po porodzie u kobiet niekarmiących piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Zaleca się stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych w czasie pierwszych 7 dni przyjmowania produktu Harmonet. Jeżeli jednak doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Harmonet, należy wykluczyć ciążę lub zaczekać na wystąpienie pierwszego krwawienia miesiączkowego. Patrz również punkt 4.4 Zakrzepica oraz choroba zakrzepowo-zatorowa żył oraz punkt 4.6.

**Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek**

Ochrona antykoncepcyjna może ulec zmniejszeniu na skutek pominięcia aktywnych tabletek, szczególnie, gdy pominięcie wydłuża przerwę w ich przyjmowaniu.

- Jeżeli opóźnienie w przyjęciu jednej aktywnej tabletki jest mniejsze niż 12 godzin, to należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze.

- Jeżeli opóźnienie w przyjęciu jednej aktywnej tabletki jest większe niż 12 godzin lub pominięto dwie lub więcej aktywntch tabletek, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. Ostatnią pominiętą tabletkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej, co może oznaczać przyjęcie dwóch tabletek tego samego dnia. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo przez kolejnych 7 dni należy stosować niehormonalne metody zapobiegania ciąży.

Jeżeli ostatnią aktywną tabletkę przyjęto przed zakończeniem 7-dniowego okresu, w którym należy stosować niehormonalne metody zapobiegania ciąży, to kolejne opakowanie należy rozpocząć natychmiast, bez stosowanej zwykle 7-dniowej przerwy między opakowaniami. Zapobiegnie to

wydłużeniu przerwy w przyjmowaniu tabletek, a zarazem zmniejszy ryzyko wystąpienia owulacji. Do czasu zakończenia drugiego opakowania produktu zazwyczaj nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w dniach, w których stosuje się tabletki może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne. Jeżeli krwawienie z odstawienia nie wystąpi po zakończeniu drugiego opakowania, przed wznowieniem przyjmowania tabletek należy wykluczyć ciążę.

**Postępowanie w przypadku wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki**

Jeżeli w ciągu 4 godzin od przyjęcia tabletki wystąpiły wymioty lub biegunka, to tabletka mogła nie zostać całkowicie wchłonięta. Należy przyjąć tabletki z zapasowego opakowania, jak to przedstawiono poniżej. Należy odnieść się do zaleceń z punktu „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek".
Pacjentka musi przyjąć potrzebną(e) aktywną(e) tabletkę(i) z zapasowego opakowania.

**Jak opóźnić wystąpienie krwawienia**

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia należy pominąć przerwę i zacząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania. Czas opóźnienia krwawienia można wydłużyć dowolnie, nawet do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu Harmonet należy wznowić po zwykłej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek.

**4.3 Przeciwwskazania**

Produktu Harmonet nie wolno stosować u kobiet w następujących przypadkach:
Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Harmonet
Zakrzepica żył głębokich (czynna lub przebyta)
Choroba zakrzepowo-zatorowa (czynna lub przebyta)
Choroba naczyń mózgowych lub choroba wieńcowa
Wada zastawkowa serca zwiększająca ryzyko zakrzepicy
Zaburzenia rytmu serca zwiększające ryzyko zakrzepicy
Wrodzone lub nabyte skłonności do zakrzepicy
Ból głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi, takimi jak aura
Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
Niekontrolowane nadciśnienie
Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu złośliwego piersi albo innego nowotworu zależnego od estrogenów
Gruczolaki lub nowotwory złośliwe wątroby lub czynne zaburzenia czynności wątroby do czasu gdy parametry czynności wątroby powrócą do wartości prawidłowych
Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii
Zapalenie trzustki przebiegające z ciężką hipertrójglicerydemią (czynne lub przebyte)
Ciąża lub podejrzenie ciąży

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

**Specjalne ostrzeżenia**

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, nietolerancją fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, związanych ze stosowaniem COC. Ryzyko to wzrasta z wiekiem i ilością

wypalanych papierosów i odnosi się szczególnie do kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobietom stosującym COC należy stanowczo zalecić niepalenie.

Zakrzepica oraz choroba zakrzepowo-zatorowa żył i tętnic
Przyjmowanie COC jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył i tętnic.

W przypadku jakiegokolwiek połączenia estrogenu z progestagenem należy ustalić taki sposób dawkowania, który będzie zawierał najmniejszą ilość estrogenu i progestagenu, która będzie skuteczna i zgodna z indywidualnymi potrzebami pacjentki.

*Zakrzepica oraz choroba zakrzepowo-zatorowa żył*
Stosowanie COC zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył.

Stosowanie jakiegokolwiek COC związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył w porównaniu do niestosowania tych produktów. Podwyższone ryzyko jest największe w pierwszym roku stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Jest ono jednak niższe niż ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył związanych z ciążą, które szacuje się na 60 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania. W 1 do 2% przypadków żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzą do zgonu.

Badania epidemiologiczne wykazały, że częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej żył u kobiet stosujących doustną antykoncepcję o małej zawartości estrogenów (<50 mikrogramów etynyloestradiolu) wynosi od 20 do 40 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania (szacowane ryzyko zależy od progestagenu) w porównaniu z kobietami niestosującymi tego typu produktów, która wynosi od 5 do 10 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania.

W badaniach epidemiologicznych stwierdzono podwyższone ryzyko zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol (przeważnie w dawce 30 mikrogramów) oraz progestagen w postaci gestodenu, w porównaniu do kobiet przyjmujących COC zawierające mniej niż 50 mikrogramów etynyloestradiolu oraz progestagen w postaci lewonorgestrelu. Jednakże dane z innych badań nie wykazały tego podwyższonego ryzyka.

Dla COC zawierających gestoden z 20 mikrogramów etynyloestradiolu (takich jak Harmonet) dane porównawcze nie są wystarczające do wysunięcia wniosku odnośnie ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył.

Dla COC zawierających 30 mikrogramów etynyloestradiolu w skojarzeniu z dezogestrelem lub gestodenem w porównaniu do produktów zawierających mniej niż 50 mikrogramów etynyloestradiolu i lewonorgestrel, całkowity względny współczynnik ryzyka zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył został oszacowany w zakresie od 1,5 do 2,0. Częstość występowania zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył dla COC zawierających lewonorogestrel i mniej niż 50 mikrogramów etynyloestradiolu wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania. Dla COC zawierających 30 mikrogramów etynyloestradiolu w skojarzeniu z dezogestrelem lub gestodenem częstość ta wynosi około 30-40 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania, co oznacza dodatkowe 10-20 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania.

Wpływ względnego współczynnika ryzyka na liczbę dodatkowych przypadków może być większy w ciągu pierwszego roku stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, kiedy to ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej żył w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych jest najwyższe.

Dane epidemiologiczne nie wykazały niższego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel lub gestoden w skojarzeniu z 20 mikrogramów etynyloestradiolu, w porównaniu do produktów zawierających 30 mikrogramów etynyloestradiolu.

Wszystkie powyższe informacje należy wziąć pod uwagę przy przepisywaniu produktu Harmonet oraz w przypadku podejmowania decyzji o wyborze rodzaju antykoncepcji.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył jest dodatkowo zwiększone u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka w kierunku wystąpienia takich zaburzeń.

Przykładowe czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych żył to:
- otyłość,
- zabieg chirurgiczny lub uraz wiążący się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy,
- okres po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży,
- przedłużony okres unieruchomienia,
- zaawansowany wiek.

Jeżeli jest to możliwe, przyjmowanie COC należy przerwać:
– na czas 4 tygodni przed i 2 tygodnie po planowanym zabiegu operacyjnym (związanym ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowych)
oraz
– podczas przedłużonego unieruchomienia.
Bezpośrednio po porodzie ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej jest większe, dlatego nie należy stosować COC wcześniej niż 28 dni po porodzie u kobiet niekarmiących piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży.

*Zakrzepica i choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic*
Stosowanie COC zwiększa ryzyko zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych tętnic. Odnotowano występowanie takich zaburzeń jak zawał mięśnia sercowego i incydenty mózgowo-naczyniowe (udar niedokrwienny i krwotoczny, przemijający napad niedokrwienny). Informacje dotyczące zakrzepicy siatkówki, patrz punkt „Zaburzenia wzroku”.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych tętnic jest dodatkowo zwiększone u kobiet ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka w kierunku wystąpienia takich zaburzeń.

Przy przepisywaniu złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych kobietom z rozpoznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych tętnic należy zachować ostrożność.

Przykładowe czynniki ryzyka wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych to:
- palenie,
- nadciśnienie,
- hiperlipidemia,
- otyłość,
- zaawansowany wiek.

Stosowanie COC u kobiet chorujących na migrenę (szczególnie w przypadku migreny z aurą) może zwiększać ryzyko wystąpienia udaru (patrz Migrena/Ból głowy).

<u>Zaburzenia wzroku</u>
Istnieją doniesienia o przypadkach zakrzepicy siatkówki podczas stosowania COC, które mogą prowadzić do częściowej lub całkowitej utraty wzroku. W przypadkach, takich jak: zaburzenia

widzenia, pojawienie się wytrzeszczu lub podwójnego widzenia, tarcza zastoinowa, zmiany naczyniowe siatkówki, stosowanie COC należy natychmiast przerwać i zbadać przyczynę wystąpienia tych stanów.

Ciśnienie krwi
Wśród kobiet stosujących COC obserwowano występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego.

Kobietom z nadciśnieniem, nadciśnieniem w wywiadzie lub chorobami związanymi z nadciśnieniem (w tym z zaburzeniami czynności nerek) zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak COC jest stosowany, pacjentki należy poddać ścisłej obserwacji, a w przypadku znacznego podwyższenia ciśnienia konieczne jest przerwanie stosowania COC.

Stosowanie COC jest przeciwwskazane u kobiet z niekontrolowanym nadciśnieniem. Patrz punkt 4.3.

Nowotwór złośliwy narządów płciowych

*Rak szyjki macicy*
Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Niektóre badania sugerują, że stosowanie COC jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia śródnabłonkowego lub inwazyjnego raka szyjki macicy u niektórych kobiet.
Jednakże nadal utrzymują się kontrowersje dotyczące związku przyczynowego tych chorób z zachowaniami seksualnymi oraz innymi czynnikami. W przypadku krwawienia z pochwy o niewyjaśnionej etiologii należy podjąć odpowiednie postępowanie diagnostyczne.

*Rak piersi*
Meta-analiza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że istnieje nieco zwiększone ryzyko względne (RW=1,24) zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących COC w porównaniu z kobietami niestosującymi doustnej antykoncepcji. Ryzyko to zmniejsza się stopniowo przez okres 10 lat od zaprzestania stosowania COC. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowane zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi może być związane z wcześniejszym jego rozpoznaniem u kobiet przyjmujących COC (dzięki regularnej obserwacji pacjentek), z biologicznym działaniem tych produktów lub efektem obu zjawisk.
Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby odnotowanych przypadków u kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości COC jest niewielki w porównaniu do ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia. Rak piersi zdiagnozowany u kobiet, które kiedykolwiek przyjmowały COC jest przeważnie mniej zaawansowany klinicznie niż w przypadku kobiet, które nigdy nie stosowały doustnej antykoncepcji.

Nowotwór wątroby i (lub) zaburzenia czynności wątroby
W bardzo rzadkich przypadkach występowanie gruczolaków wątroby i niezmiernie rzadkich przypadkach pierwotnego raka wątrobowokomórkowego może być związane ze stosowaniem COC. Ryzyko zdaje się zwiększać wraz z długością stosowania COC. Pęknięcia gruczolaków mogą powodować krwotoki wewnątrzbrzuszne prowadzące do zgonu.

Wystąpienie zastoju żółci podczas stosowania COC jest bardzo prawdopodobne u kobiet z zastojem żółci w wywiadzie lub w czasie ciąży (cholestaza ciężarnych). W przypadku stosowania COC u tych pacjentek, należy poddać je ścisłej obserwacji i, w razie wystąpienia niepokojących objawów, należy przerwać stosowanie COC.

Odnotowano występowanie uszkodzeń komórek wątroby w trakcie stosowania COC. Wczesne zdiagnozowanie uszkodzenia komórek wątroby wywołanego stosowaniem leku, umożliwia zmniejszenie nasilenia działania hepatotoksycznego w przypadku szybkiego odstawienia produktu. W przypadku zdiagnozowania uszkodzenia komórek wątroby należy przerwać stosowanie COC,

rozpocząć stosowanie niehormonalnych metod zapobiegania ciąży i skonsultować się z lekarzem prowadzącym.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania COC do czasu powrotu parametrów czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.

Migrena i (lub) ból głowy
Wystąpienie lub zaostrzenie migreny lub długotrwałe, ciężkie, nawracające bóle głowy, w postaci niewystępującej wcześniej, wymagają przerwania stosowania COC i zbadania przyczyny.
Stosowanie COC u kobiet chorujących na migrenę (szczególnie w przypadku migreny z aurą) może zwiększać ryzyko wystąpienia udaru. Patrz punkt 4.3.

Odporność
*Obrzęk naczynioruchowy*
Estrogeny egzogenne mogą wywołać lub zaostrzyć objawy obrzęku naczynioruchowego, zwłaszcza u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.

**Środki ostrożności**

Badania lekarskie
Przed rozpoczęciem stosowania COC należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe z pomiarem ciśnienia krwi łącznie. Należy wykonać wymaz Papanicolaou u pacjentek aktywnych seksualnie lub jeżeli są inne wskazania.

W trakcie przyjmowania COC należy powtarzać takie badania przynajmniej raz w roku.

Wpływ na metabolizm lipidów i węglowodanów
Zgłaszano przypadki zmniejszenia tolerancji glukozy u kobiet stosujących COC. Z tego względu kobiety ze zmniejszoną tolerancją glukozy lub chore na cukrzycę przyjmujące COC powinny być poddane ścisłej obserwacji. Patrz punkt 4.3.

U niewielkiego odsetka kobiet stosujących COC wystąpią niepożądane zmiany stężeń lipidów. Należy rozważyć stosowanie niehormonalnych metod zapobiegania ciąży u kobiet z niekontrolowaną dyslipidemią. W niewielkiej grupie kobiet stosujących COC może wystąpić trwała hipertrójglicerydemia. Zwiększone stężenie trójglicerydów w osoczu u kobiet stosujących COC może prowadzić do zapalenia trzustki i innych komplikacji.

Estrogeny zwiększają w osoczu stężenie lipoprotein o dużej gęstości (cholesterol HDL), podczas gdy wiele progestagenów powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL w osoczu. Niektóre progestageny mogą zwiększać stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) i utrudniać kontrolę hiperlipidemii. Wpływ doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych zależy od równowagi pomiędzy dawkami estrogenu i progestagenu oraz od całkowitej ilości progestagenu w produkcie. Ilość obydwu hormonów powinna być brana pod uwagę przy wyborze COC.

Kobiety leczone z powodu hiperlipidemii decydujące się na stosowanie COC należy poddać ścisłej obserwacji.

Krwawienia z dróg rodnych
U niektórych kobiet w trakcie przerwy w przyjmowaniu tabletek może nie wystąpić krwawienie z odstawienia. Jeżeli przed brakiem pierwszego krwawienia z odstawienia COC nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, produkt należy odstawić i stosować niehormonalne metody antykoncepcyjne, aż do momentu wykluczenia ciąży.

Niekiedy obserwuje się krwawienia śródcykliczne i (lub) plamienia, głównie podczas pierwszych trzech miesięcy stosowania COC. Jeżeli krwawienia utrzymują się lub nawracają, należy rozważyć etiologię niehormonalną i podjąć odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Jeżeli wykluczono zmiany patologiczne można wrócić do stosowania COC lub zmienić na inny produkt co może rozwiązać ten problem.

Po odstawieniu tabletek, u niektórych kobiet może nie wystąpić miesiączka (z możliwym brakiem owulacji lub skąpe miesiączkowanie), szczególnie gdy takie zaburzenia obserwowano także przed ich stosowaniem.

Depresja
Kobiety z depresją w wywiadzie, stosujące COC, należy poddać ścisłej obserwacji i w przypadku wystąpienia ciężkich objawów nawracającej depresji należy przerwać stosowanie produktu. W przypadku wystąpienia silnej depresji podczas stosowania COC należy zastosować inną metodę antykoncepcji w celu ustalenia, czy objawy depresji są związane z przyjmowaniem produktu.

Inne
Należy poinformować pacjentki o tym, że produkt ten nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

W przypadku wystąpienia biegunki i (lub) wymiotów, stopień wchłaniania hormonów może być zmniejszony, co prowadzi do zmniejszonego ich stężenia w osoczu. Patrz punkty 4.2 i 4.5.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność COC została ustalona u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Stosowanie tych produktów przed wystąpieniem menstruacji nie jest wskazane.

Kobiety w podeszłym wieku
Złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie są wskazane u kobiet po menopauzie.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje między etynyloestradiolem a innymi substancjami mogą prowadzić, odpowiednio, do zmniejszonego lub zwiększonego stężenia etynyloestradiolu w osoczu.

Zmniejszone stężenie etynyloestradiolu w osoczu może zwiększać częstotliwość występowania krwawień śródcyklicznych i innych nieprawidłowości w cyklu miesiączkowym oraz prowadzić do zmniejszenia skuteczności COC.

Podczas równoczesnego stosowania produktów zawierających etynyloestradiol i substancji, które mogą powodować zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu, zaleca się dodatkowo stosowanie niehormonalnych metod zapobiegania ciąży (np. prezerwatywa i środek plemnikobójczy). W przypadku długotrwałego stosowania tych substancji nie należy stosować COC jako głównej metody antykoncepcji.

Po odstawieniu substancji mogących zmniejszać stężenie etynyloestradiolu w osoczu, należy stosować dodatkowo, przez co najmniej 7 dni, niehormonalne metody zapobiegania ciąży. Dłuższe stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych jest zalecane po odstawieniu substancji indukujących enzymy mikrosomalne w wątrobie, które zmniejszają stężenie etynyloestradiolu w osoczu. W zależności od dawki, długości leczenia i stopnia eliminacji substancji indukującej, całkowite cofnięcie indukcji enzymów może trwać niekiedy nawet kilka tygodni.

Przykładowe substancje, które mogą zmniejszać stężenie etynyloestradiolu w osoczu:

- substancje przyspieszające pasaż żołądkowo-jelitowy i w związku z tym zmniejszające wchłanianie (np. leki przeczyszczające),
- substancje indukujące enzymy mikrosomalne w wątrobie takie, jak ryfampicyna, ryfabutyna, barbiturany, prymidon, fenylbutazon, fenytoina, deksametazon, gryzeofulwina, topiramat, niektóre inhibitory proteazy, modafinil,
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i rytonawir* (prawdopodobnie na skutek indukcji enzymów mikrosomalnych w wątrobie),
- niektóre antybiotyki (np. ampicylina i inne peniciliny, tetracyklina) powodujące spowolnienie krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów.

Przykładowe substancje, które mogą zwiększać stężenie etynyloestradiolu w osoczu:
- atorwastatyna,
- kompetytywne inhibitory procesu sprzęgania z kwasem siarkowym w ścianie przewodu pokarmowego, takie jak kwas askorbinowy (witamina C) i paracetamol (acetaminofen),
- substancje hamujące izoenzymy cytochromu P-450 3A4, takie jak: indynawir, flukonazol i troleandomycyna.

Równoczesne stosowanie COC z troleandomycyną może zwiększać ryzyko wystąpienia wewnątrzwątrobowego zastoju żółci.

Etynyloestradiol może niekorzystnie wpływać na metabolizm innych leków poprzez hamowanie wątrobowych enzymów mikrosomalnych lub przez sprzęganie leków, głównie z kwasem glukuronowym. W efekcie stężenie w osoczu i tkankach może się odpowiednio zwiększać (np. cyklosporyna, teofilina, kortykosteroidy) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

U pacjentów leczonych flunaryzyną stosowanie doustnej antykoncepcji może zwiększać ryzyko wystąpienia mlekotoku.

W celu rozpoznania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowanych równocześnie leków.

**Chociaż rytonawir jest inhibitorem cytochromu P-450 3A4, wykazano, że leczenie rytonawirem zmniejsza stężenie etynyloestradiolu w osoczu. Patrz wyżej.*

**Wpływ na badania laboratoryjne i inne testy diagnostyczne**

Stosowanie COC może powodować zmiany fizjologiczne, które odzwierciedlają się w wynikach niektórych testów laboratoryjnych, włączając:
- biochemiczne parametry czynnościowe wątroby (w tym zmniejszenie stężenia bilirubiny i fosfatazy alkalicznej), tarczycy (zwiększenie całkowitego stężenia hormonów T3 i T4 wynikające ze zwiększenia stężenia TBG/zmniejszenie wychwytu hormonu T3 w postaci wolnej), nadnerczy (zwiększenie stężenia kortyzolu w osoczu, zwiększenie stężenia globuliny wiążącej kortyzol, zmniejszenie dehydroepiandrosteronu siarczanu (ang. DHEAS) i nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu oraz klirensu kreatyniny)
- stężenie białek (nośników), takich jak globuliny wiążące kortykosteroidy oraz lipidów i (lub) frakcji lipoprotein w osoczu
- parametry metabolizmu węglowodanów
- parametry koagulacji i fibrynolizy
- zmniejszenie stężenia folianów w osoczu.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

**Ciąża**
Przed rozpoczęciem stosowania produktu Harmonet należy wykluczyć ciążę. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania COC, należy przerwać jego stosowanie. Nie ma dowodu, że estrogen i progestagen zawarte w COC powodują zaburzenia rozwoju płodu, jeżeli podczas stosowania COC doszło do przypadkowego zapłodnienia. Patrz punkt 4.3.

**Karmienie piersią**
Niewielkie ilości hormonów steroidowych i (lub) ich metabolitów zostały wykryte w mleku matek karmiących oraz odnotowano nieliczne przypadki wystąpienia działań niepożądanych u dzieci włączając żółtaczkę i powiększenie piersi. COC mogą wpływać na laktację zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu.

Stosowanie COC nie jest zalecane w okresie karmienia piersią.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Harmonet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania w następujące kategorie:

| | |
|---|---|
| Bardzo często: | ≥ 1/10 |
| Często: | ≥ 1/100 i < 1/10 |
| Niezbyt często: | ≥ 1/1 000 i < 1/100 |
| Rzadko: | ≥ 1/10 000 i < 1/1 000 |
| Bardzo rzadko: | < 10 000 |
| Nieznana: | częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych |

Stosowanie COC związane jest:
- ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic i żył (patrz punkt 4.4 Zakrzepica lub zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic),
- ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka śródnabłonkowego szyjki macicy lub raka szyjki macicy,
- z częstszym diagnozowaniem raka piersi,
- ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia łagodnych nowotworów wątroby (tj. guzkowo-ogniskowa hiperplazja wątroby, gruczolak wątroby).

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działanie niepożądane** |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Często: | zapalenie pochwy, w tym zakażenie drożdżakowe. |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** | |
| Bardzo rzadko: | pierwotny rak wątrobowokomórkowy. |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Rzadko: | reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktyczne, w tym bardzo rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i ciężkie reakcje z objawami ze strony układu oddechowego i krążenia. |


10

| | |
|---|---|
| Bardzo rzadko: | nasilenie tocznia rumieniowatego układowego. |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Często: | zmiana masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie). |
| Niezbyt często: | zmiany stężenia lipidów w osoczu, w tym hipertrójglicerydemia; zmiana apetytu (zwiększenie lub zmniejszenie) |
| Rzadko: | zmniejszenie stężenia folianów we krwi*, nietolerancja glukozy. |
| Bardzo rzadko: | nasilenie porfirii. |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Często: | zmiany nastroju, w tym depresja; zmiany libido. |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często: | ból głowy, w tym migrenowy. |
| Często: | nerwowość, zawroty głowy. |
| Bardzo rzadko: | nasilenie pląsawicy. |
| **Zaburzenia oka** | |
| Rzadko: | nietolerancja szkieł kontaktowych. |
| Bardzo rzadko: | zapalenie nerwu wzrokowego**, zakrzepica siatkówki. |
| **Zaburzenia serca** | |
| Niezbyt często: | zwiększenie ciśnienia tętniczego. |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Bardzo rzadko: | powiększenie żylaków. |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Często: | nudności, wymioty, ból brzucha. |
| Niezbyt często: | skurcze żołądka, wzdęcia. |
| Bardzo rzadko: | zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego. |
| Nieznana: | zapalna choroba jelita (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy). |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| Rzadko: | żółtaczka cholestatyczna. |
| Bardzo rzadko: | choroby pęcherzyka żółciowego, w tym kamica żółciowa***. |
| Nieznana: | uszkodzenie komórek wątroby (np. zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby). |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Często: | trądzik. |
| Niezbyt często: | wysypka, mogąca się utrzymywać ostuda (melanoderma), hirsutyzm, łysienie. |
| Rzadko: | rumień guzowaty. |
| Bardzo rzadko: | rumień wielopostaciowy. |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Bardzo rzadko: | zespół hemolityczno-mocznicowy. |


11

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

| | |
|---|---|
| Bardzo często: | krwawienia śródcykliczne i (lub) plamienie. |
| Często: | ból piersi, tkliwość piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi: bolesne miesiączki: zmiana nasilenia krwawienia miesiączkowego: zmiana obrazu nadżerki: zmiana wydzieliny z pochwy: brak miesiączki. |

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

| | |
|---|---|
| Często: | retencja płynów i (lub) obrzęk. |

* W czasie stosowania COC stężenie folianów w osoczu może być zmniejszone. Może to mieć znaczenie klinicznie jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w krótkim okresie po odstawieniu COC.
** Zapalenie nerwu wzrokowego może prowadzić do całkowitej lub częściowej utraty wzroku.
*** Stosowanie COC może nasilać przebieg lub przyspieszać rozwój choroby pęcherzyka żółciowego u kobiet, u których nie występowały wcześniej objawy choroby.

### 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania doustnych produktów antykoncepcyjnych u dorosłych i dzieci mogą obejmować nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, ospałość i (lub) znużenie, u kobiet może wystąpić krwawienie z odstawienia. Nie ma specyficznego antidotum, w razie konieczności należy podjąć leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, hormonalne produkty antykoncepcyjne do stosowania ogólnego, progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA10

**Mechanizm działania**

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne działają przez hamowanie wydzielania gonadotropin. Chociaż głównym mechanizmem działania jest zahamowanie owulacji, to zachodzą również inne zmiany, w tym zmiany składu śluzu szyjkowego (co utrudnia penetrację plemników) oraz zmiany w endometrium (co zmniejsza prawdopodobieństwo implantacji zapłodnionej komórki jajowej).

Badania epidemiologiczne złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających od 35 mikrogramów etynyloestradiolu lub 50 mikrogramów mestranolu wykazały dodatkowe skutki stosowania tych produktów.

Wpływ na miesiączkę:
- poprawa regularności cyklu miesiączkowego,
- zmniejszenie obfitości miesiączki i zmniejszenie ryzyka wystąpienia niedokrwistości z niedoboru żelaza,
- zmniejszenie częstości występowania bolesnych miesiączek.

Działanie związane z zahamowaniem owulacji:
- zmniejszona częstość występowania torbieli jajnika,
- zmniejszona częstość występowania ciąży pozamacicznej.


12

Inne efekty:
- zmniejszona częstość występowania gruczolakowłókniaków i torbieli w obrębie piersi,
- zmniejszona częstość występowania ostrych stanów zapalnych miednicy,
- zmniejszona częstotliwość występowania raka endometrium,
- zmniejszona częstotliwość występowania raka jajnika,
- zmniejszenie nasilenia trądziku.

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

**Gestoden**

Wchłanianie
Gestoden jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jego biodostępność wynosi około 99%. Maksymalne stężenie we krwi jest osiągane po około 1 godzinie od podania.

Dystrybucja
Gestoden wiąże się głównie (50-70%) z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. SHBG) i w mniejszym stopniu z albuminami osocza. Jedynie 1-2% całkowitego stężenia gestodenu we krwi stanowi wolna postać hormonu. Etynyloestradiol nasila zwiększenie SHBG co powoduje zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu stosowania, gdy stężenie produktu we krwi jest wyższe o około 3-5 razy.

Metabolizm
Gestoden jest całkowicie metabolizowany poprzez redukcję grupy 3-ketonowej i podwójnego wiązania 4-Δ oraz kolejne procesy hydroksylacji. Brak jest dowodu, że obecność gestodenu wpływa znacząco na kinetykę etynyloestradiolu podczas jednoczesnego przyjmowania.

Wydalanie
Stężenie gestodenu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Podczas wielokrotnego podawania okres półtrwania gestodenu w fazie eliminacji wynosi około 20-28 godzin. Metabolity gestodenu są wydalane w większej ilości z moczem niż z kałem.

**Etynyloestradiol**

Wchłanianie
Etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jego biodostępność wynosi około 40-60%. Maksymalne stężenie we krwi jest osiągane w ciągu 1-2 godzin.

Dystrybucja
Etynyloestradiol silnie wiąże się z albuminami osocza (około 98%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG we krwi. Stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu stosowania gdy stężenie produktu we krwi jest wyższe o około 25-50% w porównaniu do jednorazowego podania.

Metabolizm
Etynyloestradiol podlega wstepnemu sprzęganiu (błona śluzowa jelita cienkiego, wątroba) i krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Główną reakcją oksydacji jest 2-hydroksylacja przez enzymy cytochromu P-450. Powstaje również szereg metabolitów hydroksylowanych i metylowanych w postaci wolnej oraz sprzężonej jako glukuroniany i siarczany.

Wydalanie
Stężenie etynyloestradiolu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie eliminacji etynyloestradiolu wynosi około 16-18 godzin. Metabolity etynyloestradiol, w postaci sprzężonej jako glukuroniany i siarczany, są wydalane w większej ilości z kałem niż z moczem.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W celu oceny ryzyka stosowania produktu u ludzi przeprowadzono badania toksyczności na zwierzętach zarówno dla poszczególnych substancji czynnych etynyloestradiolu i gestodenu, jak również ich połączenia.

W czasie badania tolerancji układowej po wielokrotnym podaniu produktu nie obserwowano żadnych objawów wskazujących na nieoczekiwane ryzyko dla ludzi.

Badania toksyczności ostrej nie wykazały ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w przypadku nieumyślnego zażycia wielokrotności zalecanej dziennej dawki antykoncepcyjnej produktu.

Badania toksyczności przewlekłej po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone w celu ustalenia potencjalnego działania rakotwórczego, nie potwierdziły takiego działania przy stosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi. Należy jednak pamiętać, że hormony płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych hormono-zależnych tkanek i nowotworów.

Badania embriotoksyczności i teratogenności etynyloestradiolu oraz ocena wpływu produktu złożonego na płodność zwierząt, rozwój płodu, laktację i funkcje rozrodcze potomstwa nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi przy założeniu, że produkt jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami lekarza. Po zajściu w ciążę, należy jak najszybciej przerwać stosowanie produktu.

Badania etynyloestradiolu i gestodenu w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-25
Magnezu stearynian

*Skład otoczki tabletki:*
Sacharoza
Glikol polietylenowy 6000
Wapnia węglan
Talk
Powidon K-90
Wosk E

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Każdy blister zawiera 21 białych, drażowanych tabletek.
Harmonet jest dostępny w opakowaniach 1x21 i 3x21.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4871

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

03.04.2000 /16.05.2005 /08.09.2006 /16.06.2010/07.09.2010

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO