

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Harmonet, 75 mikrogramów ( $\mu\text{g}$ ) + 20 mikrogramów ( $\mu\text{g}$ ), tabletki drażowane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki drażowana zawiera 75 mikrogramów ( $\mu\text{g}$ ) gestodenu i 20 mikrogramów ( $\mu\text{g}$ ) etynyloestradiolu.

INN: Gestodenum, Ethinylestradiolum

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki 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 tabletki o błyszczącej powierzchni, która jest oznaczona wg 21-dniowego porządku.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie ciąży.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Harmonet powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Harmonet, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### 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 miesięczkowego).

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 hormonalnego środka antykoncepcyjnego (ang. Combined Hormonal Contraceptive, CHC)

Przyjmowanie produktu Harmonet należy najlepiej rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki z dotychczasowego opakowania CHC, ale nie później niż następnego dnia po zwykle stosowanej przerwie lub po okresie stosowania nieaktywnych tabletek dotychczasowego CHC.

### 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 poczekać na wystąpienie pierwszego krwawienia miesięczkowego. 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 krótsze 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 dłuższe niż 12 godzin lub pominięto dwie lub więcej aktywnych 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 tabletki mogły nie zostać całkowicie wchłonięte. 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**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
  - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
  - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
  - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
  - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulanty toczeniowe)
  - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie

- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
  - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
  - ciężkie nadciśnienie tętnicze
  - ciężka dyslipoproteinemia
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Harmonet wymienioną w pkt. 6
- Wada zastawkowa serca zwiększająca ryzyko zakrzepicy
- Zaburzenia rytmu serca zwiększające ryzyko zakrzepicy
- 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 hipertrójglicydemią (czynne lub przebyte)
- Cięża lub podejrzenie ciąży

Harmonet jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir lub produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

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

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera sacharozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, 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 CHC. Ryzyko to wzrasta z wiekiem i ilością wypalanych papierosów i odnosi się szczególnie do kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobietom stosującym CHC należy stanowczo zalecić niepalenie.

#### Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Harmonet.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Harmonet.

#### **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Harmonet może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie**

**z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Harmonet, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

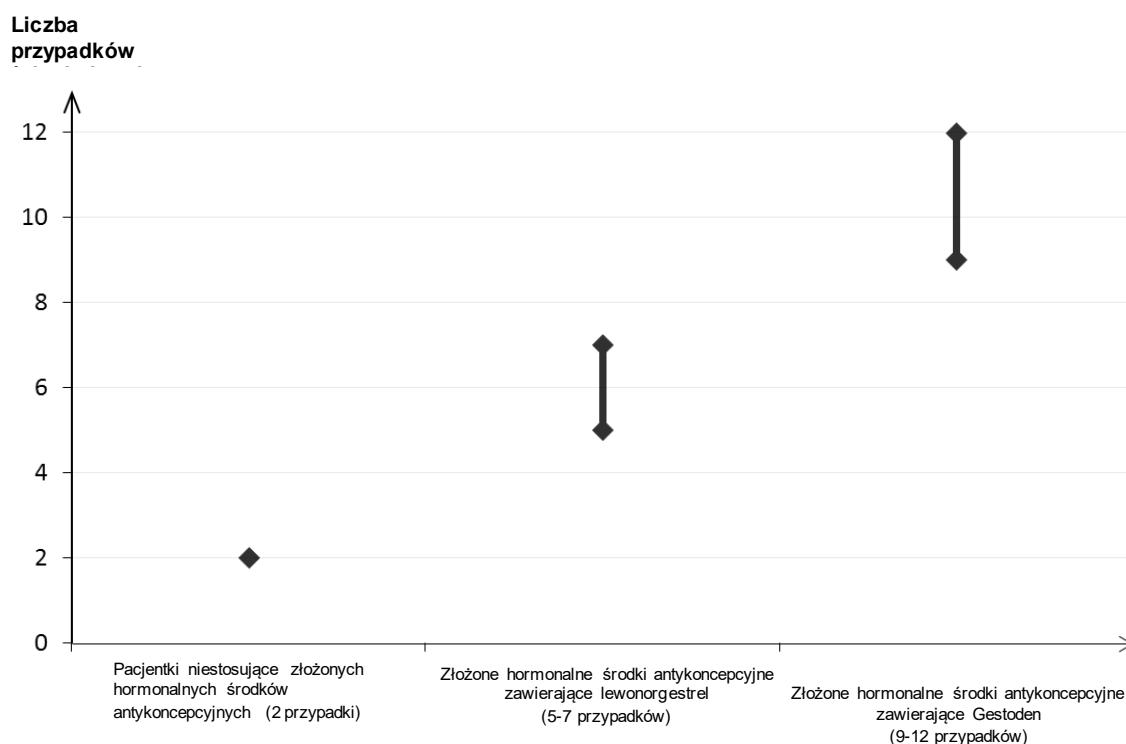
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet<sup>2</sup> stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

#### **Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku**



<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

<sup>2</sup> Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Dane epidemiologiczne nie wykazały niższego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel lub gestoden w skojarzeniu z 20 mikrogramów etynyloestradiolu, w porównaniu do produktów zawierających 30 mikrogramów etynyloestradiolu.

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

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

### **Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych**

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Harmonet jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznowianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Harmonet nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.

Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Cięża i laktacja” patrz punkt 4.6).

### **Objawy żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłylenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłylenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane, jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

### **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

### **Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Harmonet jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest

negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> );	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### **Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą obejmować:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.



### Zaburzenia wzroku

Istnieją doniesienia o przypadkach zakrzepicy siatkówki podczas stosowania CHC, 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 CHC należy natychmiast przerwać i zbadać przyczynę wystąpienia tych stanów.

### Ciśnienie krwi

Wśród kobiet stosujących CHC 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 CHC jest stosowany, pacjentki należy poddać ścisłej obserwacji, a w przypadku znacznego podwyższenia ciśnienia konieczne jest przerwanie stosowania CHC.

Stosowanie CHC 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 CHC jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia śródnaślukowego 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 CHC w porównaniu z kobietami niestosującymi doustnej antykoncepcji. Ryzyko to zmniejsza się stopniowo przez okres 10 lat od zaprzestania stosowania CHC. 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 CHC (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 CHC jest niewielki w porównaniu do ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia. Rak piersi zdiagnozowany u kobiet, które kiedykolwiek przyjmowały CHC 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 CHC. Ryzyko zdaje się zwiększać wraz z długością stosowania CHC. Pęknięcia gruczolaków mogą powodować krwotoki wewnątrzbrzusne prowadzące do zgonu.

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

Odnotowano występowanie uszkodzeń komórek wątroby w trakcie stosowania CHC. 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 CHC,

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania CHC 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 CHC i zbadania przyczyny. Stosowanie CHC 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.

#### **Wymagane badania lekarskie**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Harmonet należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4).

Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Harmonet w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. Należy wykonać wymaz Papanicolaou u pacjentek aktywnych seksualnie lub jeżeli są inne wskazania.

#### **Środki ostrożności**

##### Wpływ na metabolizm lipidów i węglowodanów

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

U niewielkiego odsetka kobiet stosujących CHC wystąpią niepożądane zmiany stężeń lipidów. Należy rozważyć stosowanie niehormonalnych metod zapobiegania ciąży u kobiet z niekontrolowaną dyslipidemią. W niewielkiej grupie kobiet stosujących CHC może wystąpić trwała hipertrójglicerydemia. Zwiększone stężenie trójglicerydów w osoczu u kobiet stosujących CHC 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 złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zależy od równowagi pomiędzy dawkami estrogeny i progestagenu oraz od całkowitej ilości progestagenu w produkcie. Ilość obydwu hormonów powinna być brana pod uwagę przy wyborze CHC.

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

### **Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT)**

Podczas badań klinicznych u pacjentek z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z lub bez rybawaryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) było 5-krotnie wyższe niż górna granica normy, występowało znacznie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, stosujących jednocześnie leki zawierające etynyloestradiol, takie jak CHC, obserwowano zwiększenie aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### **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 CHC 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 CHC. Jeżeli krwawienia utrzymują się lub nawracają, należy rozważyć etiologię niehormonalną i podjąć odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Jeżeli wykluczono zmiany patologiczne można wrócić do stosowania CHC 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**

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

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

### **Inne**

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 CHC została ustalona u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Stosowanie tych produktów przed wystąpieniem menstruacji nie jest wskazane.

### **Kobiety w podeszłym wieku**

Złożone hormonalne środki 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 etynyloestradolu w osoczu może zwiększać częstość występowania krwawień śródcyklicznych i innych nieprawidłowości w cyklu miesięcznym oraz prowadzić do zmniejszenia skuteczności CHC.

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

Po odstawieniu substancji mogących zmniejszać stężenie etynyloestradolu 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 etynyloestradolu 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 etynyloestradolu 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, topirammat, niektóre inhibitory proteazy, modafinil,
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i rytonawir\* (prawdopodobnie na skutek indukcji enzymów mikrosomalnych w wątrobie),

Przykładowe substancje, które mogą zwiększać stężenie etynyloestradolu 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 CHC z troleandomycyną może zwiększać ryzyko wystąpienia wewnątrzwątrobowego zastoju żółci.

Etynyloestradol 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 etynyloestradolu w osoczu. Patrz wyżej.*

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

Stosowanie CHC 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.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z lub bez rybawaryny, lub glekaprewir/pibrentaswir może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu, pacjentki stosujące Harmonet powinny zmienić metodę antykoncepcyjną na alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcyjne produkty lecznicze zawierające tylko progestagen lub inne niehormonalne metody antykoncepcyjne) zanim rozpoczną schemat leczenia skojarzonego. Produkt leczniczy Harmonet może być ponownie stosowany po 2 tygodniach od zakończenia terapii schematem leczenia skojarzonego.

## 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 CHC, należy przerwać jego stosowanie. Nie ma dowodu, że estrogen i progestagen zawarte w CHC powodują zaburzenia rozwoju płodu, jeżeli podczas stosowania CHC doszło do przypadkowego zapłodnienia. Patrz punkt 4.3.

Podjęwając decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Harmonet należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### 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. CHC mogą wpływać na laktację zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu.

Stosowanie CHC nie jest zalecane w okresie karmienia piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko:

- zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4,
- wystąpienia raka śródnabłonkowego szyjki macicy lub raka szyjki macicy,
- z częstszym diagnozowaniem raka piersi,
- wystąpienia łagodnych nowotworów wątroby (tj. guzkowo-ogniskowa hiperplazja wątroby, gruczolak wątroby).

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania w następujące kategorie:

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

### **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.

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 płasawicy.

#### **Zaburzenia oka**

Rzadko: nietolerancja szkieł kontaktowych.

Bardzo rzadko: zapalenie nerwu wzrokowego\*\*, zakrzepica siatkówki.

#### **Zaburzenia serca**

Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia tętniczego.

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Rzadko: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Bardzo rzadko: powiększenie żyłaków.

### **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 Leśniowskiego-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.
----------------	---------------------------------

### **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 CHC stężenie folianów w osoczu może być zmniejszone. Może to mieć znaczenie klinicznie, jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w krótkim okresie po odstawieniu CHC.

\*\* Zapalenie nerwu wzrokowego może prowadzić do całkowitej lub częściowej utraty wzroku.

\*\*\* Stosowanie CHC może nasilać przebieg lub przyspieszać rozwój choroby pęcherzyka żółciowego u kobiet, u których nie występowały wcześniej objawy choroby.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## 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**

Harmonet jest doustnym złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (ang. *ethinyl estradiol, EE*) i gestoden. Wykazano, że CHC działają poprzez zmniejszanie wydzielania gonadotropin celem zahamowania czynności jajników. Uzyskane działanie antykoncepcyjne opiera się na różnych mechanizmach, z których najważniejszy polega na zahamowaniu owulacji.

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

#### Wpływ na miesiączkę:

- poprawa regularności cyklu miesięczkowego,
- 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.

#### Inne efekty:

- zmniejszona częstość występowania gruczolakowłókniaków i torbieli w obrębie piersi,
- zmniejszona częstość występowania ostrych stanów zapalnych miednicy,
- zmniejszona częstość występowania raka endometrium,
- zmniejszona częstość 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 osiągnięte 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 osiągnięty 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- $\Delta$  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 osiągnięte w ciągu 1-2 godzin.

#### Dystrybucja

Etynyloestradiol silnie wiąże się z albuminami osocza (około 98%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG we krwi. Stan stacjonarny osiągnięty 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 wstępnemu 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 etynyloestradiolu, 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 etynyloestradolu 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.  
Blister z folii PVC/Aluminium, w saszetce aluminiowej z żelem krzemionkowym jako środek osuszający, 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  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4871

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 kwietnia 2000  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 września 2010

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

03.08.2021