

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Harmonet tablett, dragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 75 mikrogram gestoden och 20 mikrogram etinylestradiol.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, dragerad.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell antikonception.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Hur man tar Harmonet

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

Hur man börjar använda Harmonet

Inget hormonellt preventivmedel har använts (under den senaste månaden)

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

Vid byte från andra kombinerade p-piller

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

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

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

Efter abort i första trimestern

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

Efter förlossning

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

Glömd tablett

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

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

Råd vid kräkningar och/eller diarré

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

Att förskjuta menstruationen

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

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

Pediatrik population

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

Äldre

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

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd:

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

Harmonet är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

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

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

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

1. Ventrombos och arteriell trombos och tromboemboli

Risk för venös tromboembolism (VTE)

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

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

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

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

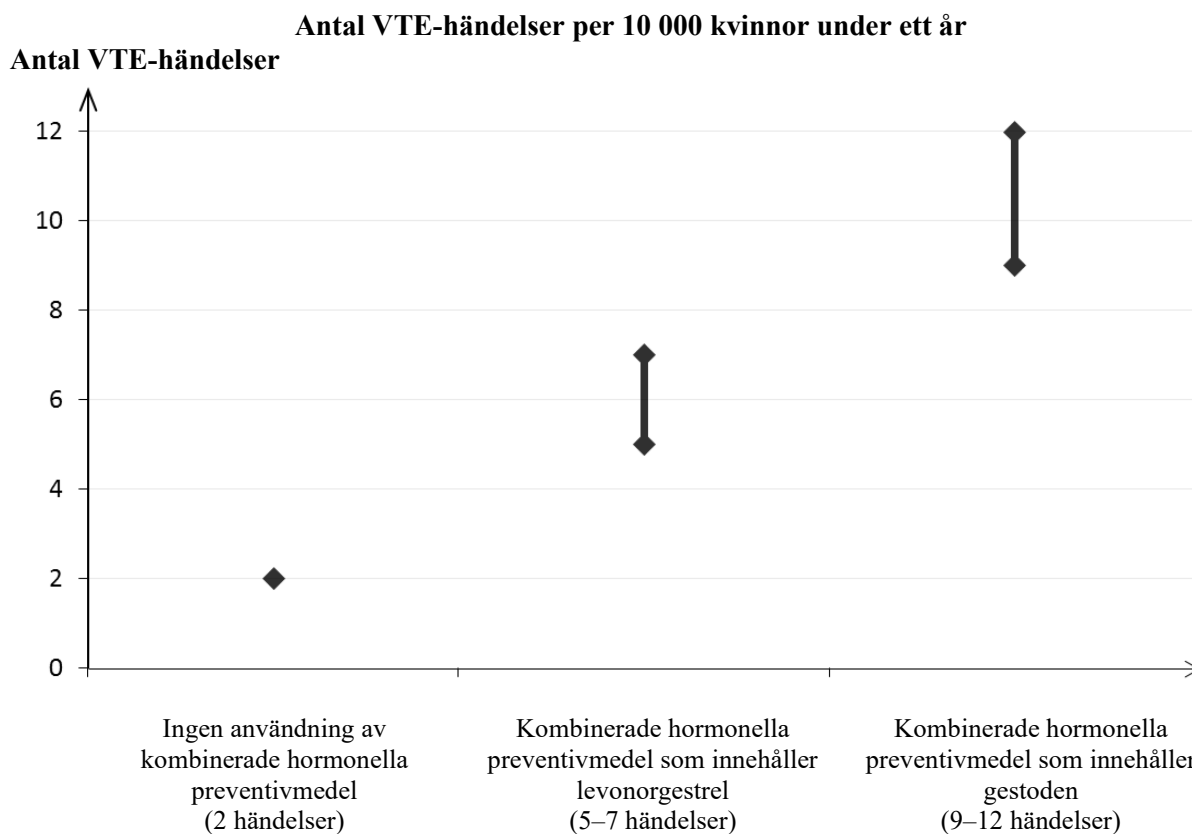
Man uppskattar³ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande gestoden kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6⁴ kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

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

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

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

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



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

Riskfaktorer för VTE

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

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

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

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

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

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

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

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

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

Riskfaktorer för ATE

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

Tabell: Riskfaktorer för ATE

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

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

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

2. Tumörer i könsorganen

Cervixcancer

Den viktigaste riskfaktorn för cervixcancer är permanent humant papillomvirusinfektion.

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

Bröstcancer

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

3. Leverneoplasi/leversjukdom

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

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

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

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

4. Ögonskador

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

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

5. Gallblåsan

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

6. Blodtryck

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

7. Migrän/huvudvärk

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

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

8. Immunsystemet

Angioödem

Exogena estrogener kan orsaka eller förvärra symtom på arvetärt och förvärvat angioödem.

FÖRSIKTIGHET

1. Läkarundersökning och uppföljning

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

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

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

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

2. Effekter på kolhydrat- och fettmetabolismen

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

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

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

3. Vaginal blödning

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

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

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

4. Levern

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

5. Depression

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

6. Folatkoncentration

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

7. Vätskeretention

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

8. Övrigt

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

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

Psykiska störningar

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

Information om hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner

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

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

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

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

Exempel på substansen som kan minska etinylestradiolkoncentrationen i serum:

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

Exempel på substansen som kan höja etinylestradiolkoncentrationen i serum:

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Patienter som använder Harmonet måste byta till en annan preventivmetod (t.ex. enbart progestin-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar kan påbörjas. Behandling med Harmonet kan återupptas 2 veckor efter avslutade kombinationsbehandlingar med dessa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Produkten ska inte användas under graviditet.

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant

4.8 Biverkningar

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

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

Andra eventuella biverkningar hos användare av kombinerade p-piller:

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

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

Optikusneurit kan leda till partiell eller fullständig synförlust.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Gestoden

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Steady-state

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

Etinylestradiol

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Steady-state

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K-25
Magnesiumstearat

Dragering:

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innerförpackning

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

Förpackningsstorlekar

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12110

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNADE

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2022