

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Harmonet 75/20 mikrogrammi kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 75 mikrogrammi gestodeeni ja 20 mikrogrammi etüüülöstradioli.

INN. *Gestodenum, ethinylestradiolum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Iga kaetud tablett sisaldab 37,505 mg laktoosmonohüdraati ja 19,660 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tabletid.

Harmonet on valge ümmargune läikiva pinnaga kaetud tablett, mida võetakse vastavalt 21-päevasele skeemile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Harmoneti väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos Harmonetiga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tablette tuleb võtta suukaudselt blisterpakendil märgitud järjekorras iga päev enam-vähem samal ajal. Iga päev tuleb võtta üks tablett 21 järjestikuse päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane tabletivaba periood. Iga järgmist pakendit alustatakse tabletivaba perioodi järgsel päeval. Vereeritus algab tavaliselt 2. kuni 3. päeval pärast viimase tableti võtmist ja ei pruugi lõppeda enne uue pakendi alustamist.

Ravi alustamine Harmonetiga

– *Ilma eelneva hormonaalsete kontratseptiivide kasutamiseta (viimase kuu jooksul)*

Tablettide võtmist tuleb alustada menstruaaltsükli esimesel päeval (menstruaalvereerituse esimesel päeval). Tablettide võtmist on lubatud alustada ka tsükli 2. kuni 7. päeval (nt alustatakse pühapäeval), kuid sellisel juhul on soovitatav esimesel seitsmel tablettide võtmise päeval kasutada lisaks teisi mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt kondoom ja spermitsiid).

– *Üleminek teiselt kombineeritud hormonaalselt rasestumisvastaselt ravimilt*

Harmoneti kasutamist tuleks eelistatult alustada eelnevalt kasutatud kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase ravimi toimeainet sisaldava viimase tableti võtmise päevale järgneval päeval, kuid mitte hiljem kui pärast tavalist tabletivaba perioodi või pärast toimeainet mittesisaldavate tablettide võtmist.

- *Üleminek ainult progestiini sisaldanud meetodilt (ainult progestiini sisaldavad tabletid, implantaat, emakasisene vahend, süst)*
 - Ainult progestiini sisaldavate tablettide võtmisel võib Harmoneti kasutamisele üle minna juba järgmisel päeval.
 - Pärast ainult progestiini sisaldava implantaadi või ainult progestiini sisaldava emakasisese vahendi eemaldamist tuleb Harmoneti kasutamist alustada samal päeval.
 - Süstide korral tuleb Harmoneti kasutamist alustada päeval, kui oleks pidanud tegema järgmise süsti.

Kõigil nendel juhtudel tuleks naistele soovitada esimesel seitsmel Harmoneti võtmise päeval kasutada lisaks mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

- *Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti*

Harmoneti kasutamist võib alustada kohe. Täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid ei ole vaja kasutada.

- *Pärast sünnitust ja teisel trimestril tehtud aborti*

Vahetu sünnitusjärgne periood on seotud suurenenud trombemboolia riskiga, mistõttu Harmoneti kasutamist ei tohi mitteimetaval naisel alustada varem kui 28 päeva pärast sünnitust või raseduse teisel trimestril tehtud aborti. Naistele tuleb soovitada esimesel seitsmel tablettide võtmise päeval kasutada lisaks mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naine on enne tablettide võtmise alustamist olnud seksuaalvahekorras, tuleb enne Harmoneti kasutamist rasedus välistada, vastasel juhul peab naine ootama esimese menstruaalveritsuseni (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Vahelejäänud tabletid

Kui naine unustab võtta tableti, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud, seda eriti, kui vahelejäänud tablett pikendab tabletivaba perioodi.

Kui naine unustab võtta ühe tableti, kuid jääb hiljaks vähem kui 12 tundi, tuleb võtta tablett niipea kui see meenub. Järgnevad tabletid tuleb võtta tavalisel ajal.

Kui tableti võtmine hilineb rohkem kui 12 tundi või unustatakse võtta rohkem kui üks tablett, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Viimane vahelejäänud tablett tuleb võtta niipea kui see meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist ühel päeval. Järgnevad tabletid tuleb võtta tavalisel ajal. Järgneval seitsmel päeval tuleb kasutada lisaks mõnda muud mitte-hormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Kui seitse päeva, mille jooksul on vajalik mõne muu mittehormonaalse rasedusvastase vahendi kasutamine, kestab kasutatava pakendi viimase tableti võtmisest kauem, tuleb kohe pärast pakendi lõpetamist alustada järgmise pakendiga. Seejuures ei tohi pakendite vahele mingit vahet jätta. See väldib pikenenud vaheaega tablettide võtmises, mis suurendab ovulatsiooni riski. Kasutajal ei esine tõenäoliselt vereeritust kuni teise paki lõpuni, kuid tal võib esineda määriverit või tsüklilist vereeritust päevadel, mil ta võtab tablette. Kui kasutajal ei teki vereeritus teise paki lõpuks, tuleb välistada raseduse võimalikkus enne tablettide võtmise jätkamist.

Soovitud gastrointestinaalsete vaevuste korral

Kui 4 tunni jooksul pärast tableti võtmist esineb oksendamist või kõhulahtisust, võib ravimi imendumine olla mittetäielik. Sellisel juhul on vajalik tablettide võtmine varupakendist, nagu öeldud allpool. Järgida tuleb vahelejäänud tablettide kohta antud soovitusi.

Naine peab võtma vajaliku(d) lisatableti(d) varupakendist.

Menstruatsiooni edasilükkamine

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab naine uue Harmoneti pakendiga alustama ilma tabletivaba perioodita. Menstruatsiooni edasilükkamist saab jätkata kuni teise pakendi lõpuni. Edasilükkamise käigus võib naisel siiski tekkida määri vereeritus. Pärast teise pakendi lõpetamist tuleb teha 7-päevane paus ja alustada seejärel Harmoneti regulaarse võtmisega.

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta pakendil märgitud järjekorras iga päev enam-vähem samal ajal. Tabletid tuleb alla neelata tervelt, vajadusel vähese veega. Tablette ei tohi purustada ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel:

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusesega (vt lõik 4.4).
 - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- trombogeensed valvulopaatiad
- trombogeensed rütmihäired
- pärilikul või omandatud trombofiilid
- olemasolev või kahtlustatav rinnanäärme kartsinoom või muu östrogeensõltuv neoplasia
- maksaadenoomid või -kartsinoomid, äge maksahaigus seni, kuni maksafunktsioon ei ole normaliseerunud
- ebaselge põhjusega vaginaalne veritsus
- tõsise hüpertriglütserideemiaga seostatav pankreatiit (olemasolev või anamneesis)
- teadaolev või kahtlustatav rasedus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Harmoneti sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Harmoneti kasutamine tuleb katkestada.

Harmonet sisaldab laktoosi ja sahharoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoosi või fruktoosi talumatusega, laktaasi puudulikkusega, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraasi-isomaltaasi puudulikkusega ei tohi seda ravimit kasutada.

Sigaretisuitsetamine suurendab kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ohtu. Oht suureneb vanusega ja intensiivse suitsetamise korral, samuti on see märkimisväärne üle 35-aastastel naistel. Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavatele naistele tuleks tungivald soovitada suitsetamisest loobumist.

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski, võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Harmonetil, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Harmoneti kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

Hinnanguliselt¹ tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad gestodeeni sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu².

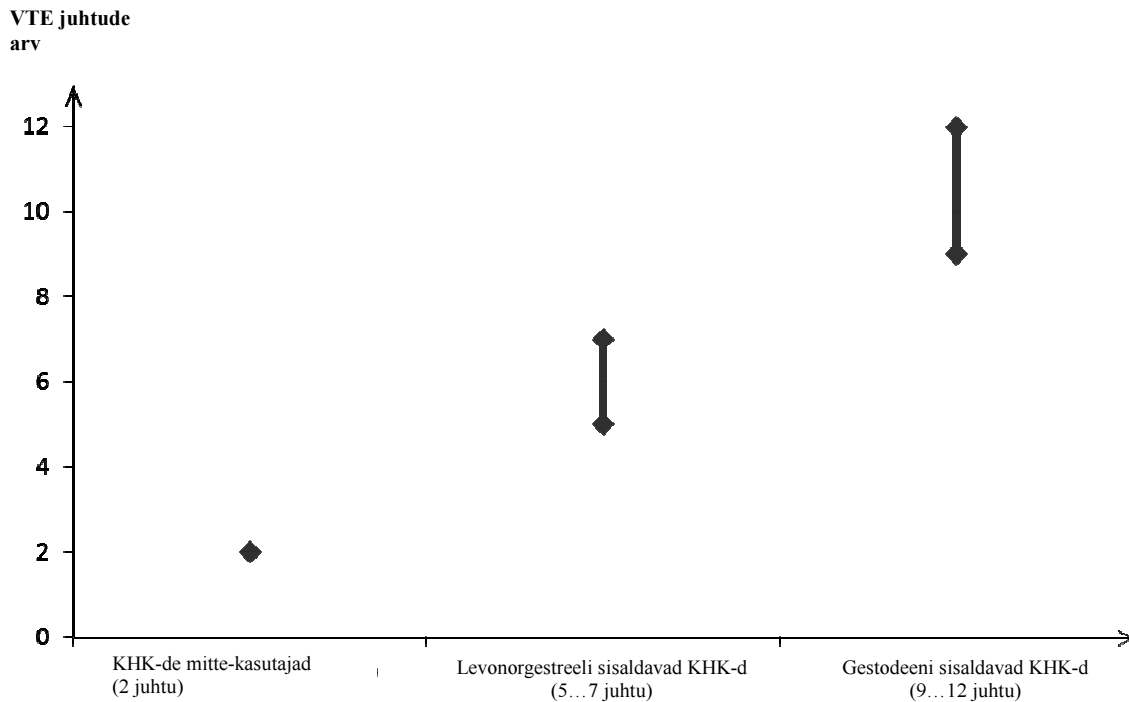
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

¹ Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

² Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et venoosse trombemboolia esinemissagedus madala östrogeeniannusega suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel (< 50 mikrogrammi etinüülöstradioli) jääb 20...40 juhu vahele 100 000 naiseaasta kohta; risk varieerub vastavalt progestiinile. See on võrreldav 5...10 juhuga 100 000 naiseaasta kohta mittekasutajatel.

Mitmed epidemioloogilised uuringud on näidanud, et naistel, kes kasutavad etinüülöstradioli (peamiselt annuses 30 mikrogrammi) ja progestiini (nt gestodeeni) sisaldavaid kombineeritud suukaudseid kontratseptiive, on suurem risk venoosse tromboosi ja trombemboolia tekkeks kui nendel, kes kasutavad kombinatsiooni etinüülöstradiol (vähem kui 50 mikrogrammi) ja progestiin levonorgestreel. Mõnede lisauuringute andmed sellist suurenenud riski näidanud ei ole.

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kohta, mis sisaldavad gestodeeni koos 20 mikrogrammi etinüülöstradioliga nagu Harmonet, ei ole piisavalt andmeid, et teha järeldusi seoses venoosse tromboosi ja trombemboolia võrdleva riskiga.

Võrreldes kombineeritud suukaudset kontratseptiivi, mis sisaldab etinüülöstradioli 30 mikrogrammi ja desogestreeli või gestodeeni kontratseptiiviga, mis sisaldab etinüülöstradioli 50 mikrogrammi ja levonorgestreeli, on üldine venoosse tromboosi ja trombemboolia esinemissageduse risk vahemikus 1,5...2,0. Venosset tromboosi ja trombembooliat esineb kombineeritud suukaudse kontratseptiivi, mis sisaldab levonorgestreeli ja etinüülöstradioli vähem kui 50 mikrogrammi, kasutajatel ligikaudu 20 juhtumit 100 000 naiseaasta kohta. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide puhul, mis sisaldavad 30 mikrogrammi etinüülöstradioli koos desogestreeli või gestodeeniga, on esinemissagedus ligikaudu 30...40 juhtu 100 000 naiseaasta kohta, mis tähendab 10...20 juhtu lisaks 100 000 naiseaasta kohta.

Suhtelise riski mõju lisajuhtude arvule on kõige suurem naistel esimese aasta jooksul, kui nad tarvitavad esmakordselt kombineeritud suukaudseid kontratseptiive. Siis on venossete

trombemboliliste sündmuste tekkimise risk kõigi kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega suurim.

Desogestreeli või gestodeeni koos 20 mikrogrammi etüüülöstradioliga sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide puhul ei viita epidemioloogilised andmed väiksemale venoosse trombemboolia riskile kui 30 mikrogrammi etüüülöstradioli sisaldavate puhul.

Harmoneti väljakirjutamisel tuleb seda kõike arvestada. Nõustamisel kontratseptiivse meetodi valimiseks tuleb arvestada kõike eelpool kirjeldatud.

VTE riskifaktorid

KHK kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneeda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Harmonet on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Harmoneti kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Harmonet on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Silmakahjustused

Suukaudsete hormonaalsete ravimite kasutamisel on teatatud reetina vaskulaarse tromboosi tekkest, mis võib viia osalise või täieliku nägemiskaotuseni. Järgnevate sümptomite esinemisel tuleb katkestada kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine vastavate uuringute läbiviimiseni: nägemishäired, proptoos või diploopia, papilliöödem või reetina vaskulaarsed kahjustused.

Vererõhk

Naistel, kes tarvitavad suukaudseid kontratseptiive, on täheldatud vererõhu tõusu.

Hüpertensiooni, hüpertensiooni anamneesi või hüpertensiooniga seotud haigustega (sealhulgas teatud neeruhaigused) naistele tuleks soovitada mõnda teist rasestumisvastast meetodit. Kui sellistel juhtudel kasutatakse kombineeritud suukaudset kontratseptiivi, soovatakse patsienti hoolikalt jälgida ja vererõhu olulise tõusu korral ravi kombineeritud suukaudse kontratseptiiviga katkestada.

Kontrollimatu hüpertensiooni puhul on kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Suguorganite kartsinoomid

Emakakaela vähk

Kõige olulisem emakakaela vähi riskifaktor on persistentne humaanpapilloomviiruse infektsioon.

Mõnede uuringute tulemuste põhjal on suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid seostatud emakakaela intraepiteeliale kasvaja või invasiivse emakakaela vähi esinemissageduse suurenemisega mõnedel naiste populatsioonidel.

Siiski esinevad lahkarvamused, millises ulatuses see leid võib olla seotud erinevustega seksuaalkäitumises ja muudes faktorites. Diagnoosimata ebanormaalse genitaalse vereerituse puhul tuleb teha kindlaks selle põhjus.

Rinnavähk

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et rinnanäärme kartsinoomi diagnoosi suhteline risk on pisut suurem (1,24) kombineeritud hormonaalset rasestumisvastast ravimit kasutavatel naistel võrreldes mittekasutajatega. Pärast kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase ravi lõpetamist kaob suurenenud risk järk-järgult 10 aasta jooksul. Need uuringud ei näita põhjuslikku seost.

Suurenenud risk võib olla seoses sellega, et kombineeritud rasestumisvastast ravimit kasutavatel naistel diagnoositakse rinnanäärme kartsinoom varem (regulaarsema kliinilise jälgimise tõttu), samuti ravimi bioloogilise toime tõttu või mõlema faktori tõttu. Kuna rinnanäärme kartsinoom tekib harva alla 40-aastastel naistel, on rinnanäärme kartsinoomi diagnooside arv kombineeritud hormonaalse

rasestumisvastase ravimi kasutajatel (ka hiljuti kasutanutel) väike võrreldes eluaegse rinnanäärme kartsinoomi riskiga. Suukaudset hormonaalset rasestumisvastast ravimit kasutanud naistel on diagnoositud rinnanäärme kartsinoomid vähem kliiniliselt kauglearenenud kui kasvavad, mis on diagnoositud naistel, kes ei ole kunagi suukaudset hormonaalset rasestumisvastast ravimit kasutanud.

Maksaneoplaasia/maksahaigused

Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamist on väga harvadel juhtudel seostatud maksa adenoomidega ja äärmiselt harvadel juhtudel hepatotsellulaarse kartsinoomiga. Maksaadenoomide esinemise risk suureneb pikaajalisel kontratseptiivide kasutamisel. Maksaadenoomide ruptuur võib intraabdominaalse verejooksu tõttu põhjustada surma.

Patsientidel, kellel on eelneva raseduse või ravi ajal suukaudsete kombineeritud kontratseptiivide kasutamisel tekkinud kolestaas, on suurem tõenäosus selle tekkimiseks Harmoneti kasutamisel. Neid patsiente tuleb hoolikamalt jälgida ning haiguse tekkimisel katkestada kohe ravi Harmonetiga.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on teatatud hepatotsellulaarsest kahjustusest. Ravimitest põhjustatud hepatotsellulaarse kahjustuse varane identifitseerimine võib ravimi võtmise lõpetamise korral vähendada maksatoksilisuse astet. Hepatotsellulaarse kahjustuse diagnoosimisel peavad patsiendid suukaudsete kontratseptiivide võtmine lõpetama, kasutama mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit ja nõu pidama oma arstiga.

Maksafunktsiooni ägedad või kroonilised häired võivad osutada vajadusele katkestada kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine kuni maksafunktsioon on normaliseerunud.

Migreen/peavalu

Migreeni ägenemine või taastuvate, püsivate või raskete peavalude teke nõuab Harmoneti kasutamise lõpetamist ning põhjuse kindlakstegemist.

Naistel, kellel esineb migreen (eriti migreen auraga) ja kes kasutavad Harmoneti, on suurenenud insuldi tekkimise oht (vt lõik 4.3).

Immuunsüsteem

Angioödeem

Eksogeensed östrogeenid võivad indutseerida angioödeemi sümptomeid, eriti päriliku angioödeemiga naistel.

Hoiatused

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Harmoneti alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Harmoneti riskile võrreldes teiste KHK dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehte tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtival ravijuhisel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuste (AIDS) ega teise sugulisel teel levivate haiguste eest.

Toime süsivesikute ja rasvade ainevahetusele

Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajatel on teatatud glükoosi intolerantsuse tekkest, mistõttu glükoositalumatuse ja diabeediga naised, kes tarvitavad Harmoneti, peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.3).

Väikesel osal naistest tekivad Harmoneti võtmise ajal muutused lipiidides. Kontrollimatute hüperlipideemiatega naistel tuleb mõelda mittehormonaalsele kontratseptsioonile. Väikesel osal naistest tekib Harmoneti võtmise ajal püsiv hüpertriglütserideemia. Plasma triglütseriidide tõus võib viia pankreatiidi ja muude komplikatsioonide tekkimisele.

Östrogeenid tõstavad seerumi suure tihedusega lipoproteiinide (HDL-kolesterooli) taset, samas kui seerumi HDL-kolesterooli taseme langusest on teatatud paljude progestageenide puhul. Mõned progestiinid võivad tõsta madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) taset ja muuta hüperlipideemiatega kontrollimise raskemaks. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide koguefekt sõltub östrogeeni ja progestiini annuste vahel saavutatud tasakaalust ja kontratseptiivis kasutatavate progestiinide iseloomust ning absoluutsest kogusest. Mõlema hormooni kogust tuleb arvestada kombineeritud suukaudse kontratseptiivi valikul.

Naisi, kellel ravitakse hüperlipideemiat, peab jälgima hoolikamalt, kui nad kasutavad Harmoneti.

Tupekaused veritsused

Mõnedel naistel ei teki tabletivabal perioodil veritsust. Kui kombineeritud suukaudset kontratseptiivi ei ole enne esimest ärajäänud veritsust võetud vastavalt annustamise skeemile või kui ära jäävad kaks järjestikkust veritsust, tuleb tablettide võtmine katkestada ja kasutada mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit kuni raseduse välistamiseni.

Harmoneti kasutajatel tekivad mõnikord tsüklivälised ja määrivad veritsused, seda eriti esimese kolme kuu jooksul ravi alustamisest. Kui selline veritsus kestab või tekib taas, tuleb mõelda mittehormonaalsele põhjusele ja rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid. Patoloogia väljalülitamisel võib probleemi lahendada Harmoneti kasutamise jätkamine või selle vahetamine teise preparaadi vastu.

Mõnedel naistel võib ravimi kasutamise järgselt tekkida amenorröa (võimalik, et koos anovulatsiooniga) või oligomenorröa, eriti kui need seisundid on esinenud enne ravimi kasutamist.

Depressioon

Naisi, kellel esineb anamneesis depressioon ja kes kasutavad Harmoneti, tuleb tähelepanelikult jälgida ja ravimi kasutamine lõpetada, kui ravimi kasutajal tekib raske depressioon. Patsiendid, kellel Harmoneti kasutamisel tekib oluline depressioon, peavad ravimi kasutamise katkestama ning kasutama alternatiivset kontratseptsioonimeetodit, et välja selgitada, kas sümptom on ravimiga seotud.

Kõhulahtisus ja/või oksendamine võivad vähendada hormooni imendumist ning selle kontsentratsiooni seerumis (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Lapsed

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide ohutus ja efektiivsus on kindlaks tehtud reproduktiivses eas olevatel naistel. Nende toodete kasutamine enne menarhet ei ole näidustatud.

Eakad

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine pärast menopausi ei ole näidustatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Etüüülöstradioli koostoimed teiste ainetega võivad viia vastavalt kas etüüülöstradioli kontsentratsiooni suurenemiseni või vähenemiseni veres.

Etüüülöstradioli langunud kontsentratsioon seerumis võib põhjustada läbimurdeverejooksu või ebaregulaarset menstruatsiooni ning vähendada Harmoneti efektiivsust.

Etüüülöstradioli sisaldavate toodete samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis võivad vähendada etüüülöstradioli sisaldust seerumis, on soovitatav kasutada lisaks regulaarsele Harmoneti võtmisele

mitte-hormonaalset rasestumisvastast meetodit (nt kondoom ja spermitsiid). Kui nende ravimite kasutamine on aga pikaajaline, tuleks otsustada muu rasestumisvastase meetodi kasuks.

Pärast nende ravimite kasutamise lõpetamist, mis võivad viia etinüülöstradioli kontsentratsiooni vähenemisele veres, tuleb järgneva 7 päeva jooksul kasutada lisaks mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Pikem mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamine on soovitatav ka pärast ravimite kasutamise lõpetamist, mis maksa mikrosomaalseid ensüüme indutseerides on põhjustanud väiksemaid seerumi etinüülöstradioli kontsentratsioone. Võib kuluda mitu nädalat enne kui ensüümiinduktsioon subsideerub, mis sõltub ravimi annusest, kasutamise pikkusest ning indutseerivate ainete eliminatsiooni kiirusest.

Ravimid, mis võivad vähendada etinüülöstradioli sisaldust seerumis:

- ravimid, mis vähendavad gastrointestinaaltrakti läbimise aega ja seega imendumist (nt kõhulahtistid)
- mikrosomaalseid ensüüme indutseerivad ravimid, nagu rifampitsiin, rifabutiin, barbituraadid, primidoon, fenüülbutasoon, fenütoiin, deksametasoon, griseofulviin, topiramaat, mõned proteaasi inhibiitorid, modafiniil
- *Hypericum perforatum* (naistepunaürt) ja ritonaviir* (arvatavasti maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni tõttu)
- teatud antibiootikumid (nt ampitsilliin ja teised penitsilliinid, tetratsükliinid), östrogeenide enterohepaatilise ringe vähendamise tõttu

* Kuigi ritonaviir on tsütokroom P450 3A4 inhibiitor, on ravi ritonaviiriga näidanud etinüülöstradioli seerumikontsentratsiooni vähenemist.

Ravimid, mis võivad suurendada etinüülöstradioli sisaldust seerumis:

- atorvastatiin
- ravimid, mis sooleseinas toimivad sulfaatimise konkureerivate inhibiitoritena, nagu askorbiinhape (vitamiin C) ja paratsetamool (atsetaminofeen)
- tsütokroom P 4503A4 inhibiitorid, nagu indinaviir, flukonasool, troleandomütsiin*

* Troleandomütsiin võib suurendada intrahepaatilise kolestaasi riski koosmanustamisel kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega.

Etinüülöstradiool võib mõjutada teiste ravimite metabolismi, inhibeerides maksa mikrosomaalseid ensüüme või indutseerides maksas ravimite konjugatsiooni, eriti glükuronidatsiooni. Seetõttu võivad nende ravimite kontsentratsioonid kudedes ja plasmas suurened (nt tsüklosporiin, teofülliin, kortikosteroidid) või väheneda (nt lamotrigiin).

Flunarisiiniga ravitud patsientidel on suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel teatatud galaktorröa riski suurenemisest.

Potentsiaalsete koostoimete selgitamiseks tuleb uurida samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kirjeldusi.

Mõju laboriuuringutele ja diagnostilistele testidele

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine võib põhjustada teatud füsioloogilisi muutusi, mis võivad mõjutada laboriuuringute tulemusi, sealhulgas:

- maksafunktsiooni biokeemilised näitajad (sealhulgas bilirubiini ja alkaalfosfataasi taseme langus), kilpnäärme funktsioon (suurenenud TBG tõttu tõusnud üld-T3 ja T4, vähenenud vaba T3 tagasihaare), neerupealise funktsioon (tõusnud plasma kortisool, tõusnud kortisooli siduv globuliin, vähenenud dehidroepiandrosteroonsulfaat (DHEAS), ning neerufunktsioon (tõusnud plasma kreatiniin ja kreatiniinikliirens)
- (kandja)valkude plasmatasemete tõus, nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioonid

- süsivesikute metabolismi parameetrid
- hüübimise ja fibrinolüüsi parameetrid
- seerumi folaaditaseme langus

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Enne Harmoneti kasutamist tuleb välistada rasedus. Kui rasestumine toimub kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine kohe lõpetada. Ei ole kindlat tõestust, et kombineeritud suukaudses kontratseptiivis sisalduvad östrogeen ja progestiin kahjustaksid last, kui rasestumine toimus kombineeritud suukaudse kontratseptiivi võtmise ajal (vt lõik 4.3).

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Harmoneti kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Imetavate emade rinnapiimas on avastatud kontratseptiivsete steroidide ja/või nende metaboliitide väikeseid koguseid. Harva on teatatud ka kõrvaltoimete (sealhulgas kollatõve, rinnanäärmete suurenemine) esinemisest imikutel. Kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada laktatsiooni, sest nad võivad põhjustada piima hulga vähenemist ja selle koostise muutust.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutamist ei soovitata enne, kui laps on rinnast võõrutatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis vastavalt järgnevatele sageduskategooriatele:

Väga sage:	≥ 1/10
Sage:	≥ 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt:	≥ 1/1000 kuni < 1/100
Harv:	≥ 1/10000 kuni < 1/1000
Väga harv:	< 1/10000
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega on seostatud:

- KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoossete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.
- emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia ja emakakaela vähi suurenenud riski
- rinnavähi diagnoosimise suurenenud riski
- healoomuliste maksatumorite (nt fokaalne nodulaarne hüperplaasia, maksaadenoomid) suurenenud riski

Organsüsteemi klass

Kõrvaltoime

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage

Vaginiit, sealhulgas vaginaalne kandidiaas

Organsüsteemi klass**Kõrvaltoime****Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)**

Väga harv

Hepatotsellulaarsed kartsinoomid

Immuunsüsteemi häired

Harv

Anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sealhulgas väga harva urtikaaria, angioödeem ja ägedad reaktsioonid hingamisteedes ja vereringes

Väga harv

Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage

Kehakaalu muutused (tõus või langus)

Aeg-ajalt

Seerumi lipiiditasemete muutused, sh hüpertriglütserideemia, söögiisu muutused (tõus või langus)

Harv

Seerumi folaadisisalduse langus*, glükoositalumatus

Väga harv

Porfüüria halvenemine

Psühhiaatrilised häired

Sage

Meeleoluhäired, sealhulgas depressioon, libiido muutused

Närvisüsteemi häired

Väga sage

Peavalu, sealhulgas migreen

Sage

Närvilisus, pearinglus

Väga harv

Korea ägenemine

Silma kahjustused

Harv

Kontaktläätsede talumatus

Väga harv

Optiline neuriit**, reetina-veresoonte tromboos

Südame häired

Aeg-ajalt

Vererõhu tõus

Vaskulaarsed häired

Harv

Arteriaalne trombemboolia, venoosne trombemboolia

Väga harv

Varikoossete veenide laienemine

Seedetrakti häired

Sage

Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu

Aeg-ajalt

Kõhukrambid, soolegaasid

Väga harv

Pankreatiit, isheemiline koliit

Teadmata

Põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi, haavandiline koliit)

Maksa ja sapiteede häired

Harv

Kolestaatiline ikterus

Väga harv

Sapipõiehaigused, sealhulgas sapikivid***

Teadmata

Hepatotsellulaarne kahjustus (nt hepatiit, maksafunktsiooni häired)

Organsüsteemi klass

Kõrvaltoime

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage

Aeg-ajalt

Harv

Väga harv

Akne

Nahalööve, kloasmid (melasmid), mis võivad kestma jääda, hirsutism, alopeetsia

Erythema nodosum

Erythema multiforme

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv

Hemolüütilis-ureemiline sündroom

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage

Sage

Läbimurdeverejooks/määrimine

Valud rindades, rindade tundlikkus, rinnanäärmete suurenemine, sekretsioon rinnanäärmetest, düsmenorröa, muutused menstruaalvooluse hulgas, emakakaela ektroopioni ja sekretsiooni muutused, amenorröa

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage

Vedelikupeetus, turse

* seerumi folaadisisaldus võib langeda kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise tagajärel. See võib omada kliinilist tähendust, kui naine rasestub lühikese aja jooksul pärast kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamist.

** optiline neuriit võib viia osalise või täieliku nägemiskaotuseni.

*** kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine võib halvendada olemasolevat sapipõiehaigust ning kiirendada eelnevalt sümptomiteta olnud naistel haiguse arenemist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudsete kontratseptiivide üleannustamise sümptomite hulka täiskasvanutel ja lastel võivad kuuluda iiveldus, oksendamine, rindade hellus, pearinglus, kõhuvalu, uimasus/kurnatus, naistel võib esineda vereeritus. Spetsiifiline antidoot puudub ja edasine üleannustamise ravi on vajadusel sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, hormonaalsed kontratseptiivid süsteemseks kasutamiseks, progestogeenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC-kood: G03AA10.

Toimemehhanism

Harmoneti toime seisneb gonadotropiinide pärssimises. Kuigi selle toime peamine mehhanism on ovulatsiooni pärssimine, on teisteks muutusteks ka emakakaela lima muutus (raskendab sperma sisenemist emakasse) ja endomeetriumi muutused (raskendab viljastatud munaraku implantatsiooni).

Järjepidevalt ja õigesti võetud kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide puhul on rasestumise võimalus 0,1% aastas, siiski tüüpilise kasutamise puhul on see 5% aastas kõikide suukaudsete kontratseptiivide kohta. Enamiku kontratseptsioonimeetodite tõhusus on sõltuv õigest kasutamisest. Rasestumine on tõenäolisem vahelejäänud tablettide korral.

Järgnevalt on loetletud kasulikud mittekontratseptiivsed lisatoimed, mis on leidnud tõestust epidemioloogilistes uuringutes, kus kasutati kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide formulatsioone, mis sisaldasid etüüülöstradiooli (üle 35 mikrogrammi) või 50 mikrogrammi mestranooli.

Toimed menstruatsioonile

- Menstruaaltsükli regulaarsuse paranemine
- Verekaotuse vähenemine ja rauapuudusaneemia esinemissageduse vähenemine
- Düsmenorröa esinemissageduse vähenemine

Ovulatsiooni inhibeerimisega seotud toimed

- Munasarjatsüstide esinemissageduse vähenemine
- Emakaväliste raseduste esinemissageduse vähenemine

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gestodeen

Imendumine

Gestodeen imendub seedetraktist kiirelt ja täielikult. Selle biosaadavus on ligikaudu 99%. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist, saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 1 tunniga.

Jaotumine

Seerumis on gestodeen peamiselt (50...70%) seotud suguhormooni siduva globuliiniga (SHBG) ning väiksemal määral ka albumiiniga. Ainult väike osa (1...2%) gestodeenist esineb vabal kujul. Gestodeeni kõrge afiinsus SHBG suhtes põhjustab ravimi korduval manustamisel selle akumulatsiooniseerumis ja albumiiniga seotud fraktsiooni vähenemise. Püsikontsentratsiooni seisund saavutatakse ravitsükli teisel poolel, mil ravimi seerumikontsentratsioon suureneb 3...5-kordseks.

Biotransformatsioon

Gestodeen metaboliseerub täielikult 3-ketogrupi ja Δ -4 kaksiksideme redutseerimise ja mitmete hüdroksüleerimisastmete kaudu. Koosmanustamisel etüüülöstradiooliga ei ole tõendeid selle kohta, et gestodeenil oleks olulist mõju etüüülöstradiooli farmakokineetikale.

Eritumine

Seerumi gestodeeni kontsentratsioon väheneb kahes faasis. Korduval suukaudsel manustamisel on gestodeeni terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 20...28 tundi. Gestodeen ja tema metaboliidid erituvad rohkem uriini kui väljaheitega.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Etüüülöstradiool imendub seedetraktist kiirelt ja täielikult. Selle biosaadavus on ligikaudu 40...60%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...2 tunniga.

Jaotumine

Etinüülöstradiool on tugevalt seotud seerumi albumiiniga (98%) ning indutseerib SHBG kontsentratsiooni tõusu seerumis. Korduva suukaudse manustamise järel tõuseb etinüülöstradioli kontsentratsioon seerumis 25...50%, saavutades püsikontsentratsiooni ravitsükli teisel poolel.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool allub presüsteemsele konjugatsioonile (peensoole limaskest, maks) ja enterohepaatilisele ringele. Etinüülöstradiool metaboliseerub peamiselt aromaatselt hüdrosüleerumise kaudu tsütokroom P450 ensüümide poolt, kuid moodustub palju erinevaid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, need esinevad vabade metaboliitidena ning konjugeerituna glükuroniidide ja sulfaatidega.

Eritumine

Etinüülöstradioli terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 16...18 tundi. Jaotumiskõver näitab, et etinüülöstradioli sisaldus väheneb kahefaasiliselt. Metaboliidid erituvad rohkem väljaheite kui uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes on uuritud võimalikku riski inimesele nii mõlema komponendi, etinüülöstradioli ja gestodeeni, suhtes kui ka eraldi.

Süsteemse taluvuse uuringutes ei täheldatud pärast mitmekordset manustamist mingeid mõjusid, mis viitaksid ootamatule ohule.

Uuringud ägeda toksilisuse suhtes mitmekordsete annustega ei viidanud ägedatele kõrvaltoimetele.

Pikaajalise korduva annuse toksilisuse uuringud võimaliku tumorigeense potentsiaali tuvastamiseks terapeutiliste annuste kasutamisel inimestel ei näidanud selle olemasolu. Siiski tuleb meeles pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvu.

Etinüülöstradioli embrüotoksilisuse ja teratogeensuse uuringud ning selle kombinatsiooni mõju hindamine ema organismile, loote arengule, laktatsioonile ja järeltulija reproduktiivsusele, ei viidanud mingite kõrvaltoimete riskile inimestel preparaadi ettenähtud kasutamisel. Rasestumise korral tuleb kohe lõpetada ravimi kasutamine.

In vitro ja *in vivo* uuringud etinüülöstradioli ja gestodeeniga ei näidanud mingit mutageenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon K-25

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Sahharoos

Kaltsiumkarbonaat

Talk

Makrogool 6000

Povidoon K-90
Montaanglükoolvaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfooliumkattega blisterpakend.
Iga blister sisaldab 21 valget kaetud tabletti.
Harmonet on saadaval pakendi suurustes 1x21 ja 3x21.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

256799

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.04.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014