

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Harmonet húðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Ein tafla inniheldur 75 míkrogrömm af gestódeni og 20 míkrogrömm af etínýlestradíóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Laktósi og sakkarósi (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Getnaðarvörn.

Við ákvörðun um ávísun Harmonet skal taka tillit til núverandi áhættuþátta konunnar, einkum hvað varðar bláæðasegarek (VTE), og hvernig hættan á bláæðasegareki með Harmonet er samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Byrjið hvorki né haldið áfram að taka Harmonet ef vitað er um þungun eða grunur er um þungun.

Hvernig Harmonet er tekið

*Fyrir sjúklinga sem nota þakkingu með 21 virkri töflu*

Töflur 1-21 innihalda virk innihaldsefni (virkar töflur).

Töflurnar verður að taka í réttri röð úr þakkingunni, daglega á sama tíma dagsins. Taka skal eina virka töflu á dag samfleytt í 21 dag og gera síðan 7 daga töfluhlé. Byrja skal á næsta töfluspjaldi daginn eftir að töfluhlé lýkur. Í hléinu hefjast blæðingar. Yfirleitt byrja þessar blæðingar á 2.-3. degi eftir að síðasta tafla var tekin og þær geta enn staðið yfir þegar byrjað er á næsta töfluspjaldi.

Hvernig byrjað er að taka Harmonet

*Ef ekki hefur verið notuð hormónagetnaðarvörn (síðastliðinn mánuð)*

Töflurnar skal byrja að taka á fyrsta degi tíðahringsins (þ.e. á fyrsta degi tíðablæðinga). Leyfilegt er að byrja meðferð á 2.-7. degi, en í upphafi töflutökunnar er ráðlagt að nota samtímis aðra getnaðarvörn án hormóna (s.s. verju eða sæðisdrepani krem) fyrstu 7 daga töflutökunnar.

*Skipt úr annarri tegund samsettra getnaðarvarnartaflna*

Konan á að byrja að taka Harmonet daginn eftir hið hefðbundna töfluhlé eða síðustu lyfleysutöfluna af fyrri getnaðarvarnartöflutegundinni.

*Skipt úr gestagenlyfjum (míníþilla, stungulyf, vefjalyf, leginnlegg)*

Konan getur skipt úr míníþillu hvaða dag sem er (ef skipt er úr vefjalyfi eða leginnleggi er það gert daginn sem vefjalyfið er fjarlæggt eða leginnleggið sem inniheldur gestagen; ef skipt er úr stungulyfi er það gert á þeim degi sem gefa ætti næstu inndælingu). Í öllum þessum tilfellum er ráðlagt að nota aðra getnaðarvörn samhliða fyrstu sjö dagana eftir að byrjað er að taka töflurnar.

*Eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu*

Konan má hefja töflutökuna strax. Geri hún það er ekki nauðsynlegt að gera frekari ráðstafanir til getnaðarvarnar.

*Eftir fæðingu eða eftir fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu*

Sjá kafla 4.6 varðandi konur með börn á brjósti.

Konum sem ekki mjólka á að ráðleggja að byrja ekki að taka getnaðarvarnartöflur fyrr en á 28. degi eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu. Jafnframt á að ráðleggja konum að nota samtímis aðra getnaðarvörn fyrstu sjö daga töflutökunnar. Hafi samfarir þegar átt sér stað, verður þó annaðhvort að útiloka þungun eða bíða eftir fyrstu tíðablæðingum áður en töflutakan hefst.

Þegar töflur gleymast

Ef gleymist að taka inn töflur geta getnaðarvarnaráhrif minnkað, sérstaklega ef gleymdu töflurnar lengja töfluhléið.

*Ef liðnar eru færri en 12 klst. frá því að taka átti töflu, skal taflan tekin um leið og konan man eftir því. Næstu töflur á að taka inn á sama tíma og venjulega.*

*Ef liðnar eru yfir 12 klst. frá því að taka átti töfluna, kann getnaðarvörnin að hafa minnkað.*

- Um leið og konan man eftir skal hún taka inn síðustu töfluna sem gleymdist jafnvel þó að það þýði að hún þurfi að taka inn tvær töflur sama daginn. Hún á síðan að halda áfram að taka töflurnar á sama tíma og venjulega. Ennfremur skal nota aðra getnaðarvörn næstu 7 daga.
- Ef færri en 7 dagar eru eftir af spjaldinu sem verið er að nota verður að halda áfram með næsta töfluspjald um leið og það fyrra klárast; ekkert hlé skal gera á milli töfluspjaldanna. Þetta kemur í veg fyrir of langt töfluhlé, en slíkt getur leitt til aukinnar hættu á ótímabæru egglosi. Ekki er líklegt að notandi fái blæðingar fyrr en eftir að seinna töfluspjaldið er búið. Blettablæðingar og milliblæðingar geta þó orðið meðan á töku taflnanna stendur.
- Ef notandi fær ekki blæðingar í lok seinna töfluspjaldsins, verður að útiloka þungun áður en haldið er áfram að taka töflur af næsta spjaldi.

Ef uppköst eða niðurgangur eiga sér stað

Ef uppköst eða niðurgangur eiga sér stað innan 4 klukkustunda frá því að tafla er tekin inn, eru líkur á því að hún hafi ekki frásogast að fullu. Þá gilda þær ráðleggingar um gleymdar töflur sem er að finna í kaflanum „Þegar töflur gleymast“. Konan þarf að taka auka virka(r) töflu(r) af öðru töfluspjaldi.

Blæðingum flýtt eða frestað

Til að seinka blæðingum á konan að halda áfram með næsta töfluspjald af Harmonet án töfluhlés. Hún getur frestað blæðingum eins lengi og hún vill á meðan seinna töfluspjaldið endist. Meðan blæðingum er frestað geta orðið milliblæðingar eða blettablæðingar. Eftir venjulegt 7 daga töfluhlé er síðan byrjað að taka Harmonet töflurnar reglulega aftur.

Börn

Öryggi og virkni samsettra getnaðarvarnartaflna hafa verið staðfest hjá konum á frjósemissskeiði. Engin viðeigandi ábending er fyrir notkun Harmonet áður en tíðablæðingar hefjast.

Aldraðir

Samsettar getnaðarvarnartöflur eru ekki ætlaðar til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf.

### 4.3 Frábendingar

Ekki skal nota samsettar hormónagetnaðarvarnir við eftirfarandi aðstæður. Komi eitthvert þessara atriða fram í fyrsta sinn meðan á notkun getnaðarvarnartaflna stendur á strax að stöðva notkunina.

- Bláæðasegarek (VTE) eða hætta á því
  - Segarek í bláæðum – yfirstandandi bláæðasegarek (á segavarnarlyfjum) eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegarek)
  - Þekkt arfgeng eða áunnin tilhneiging til bláæðasegareks, svo sem þol gegn virkjuðu C-próteini (APC-resistance), (þ.m.t. Factor V Leiden), andtrombín-III-skortur, skortur á C-próteini, skortur á S-próteini
  - Stór skurðaðgerð með langvarandi hreyfingarleysi (sjá kafla 4.4)
  - Mikil hætta á bláæðasegareki vegna fleiri en eins áhættuþáttar (sjá kafla 4.4)
- Slagæðasegarek (ATE) eða hætta á því
  - Segarek í slagæðum – yfirstandandi slagæðasegarek, saga um slagæðasegarek (t.d. hjartadrep) eða fyrirboði um slíkt (t.d. hjartaöng)
  - Æðasjúkdómur í heila – yfirstandandi heilablóðfall, saga um heilablóðfall eða fyrirboði um slíkt (t.d. skammvinnt blóðþurrðarkast, TIA)
  - Þekkt arfgeng eða áunninn tilhneiging til slagæðasegareks, svo sem of mikið hómósysteín í blóði (hyperhomocysteinaemia) og andfosfólípíðmótefni (mótefni andkardiólípíns (anticardiolipin antibodies), lúpus andstorkuþáttur (lupus anticoagulant)).
  - Saga um mígreni með staðbundnum taugaeinkennum.
  - Mikil hætta á slagæðasegareki vegna fleiri en eins áhættuþáttar (sjá kafla 4.4) eða ef til staðar er einn alvarlegur áhættuþáttur svo sem:
    - sykursýki með æðaeinkennum
    - alvarlegur háþrýstingur
    - alvarleg röskun lípópróteína í blóðinu
- Núverandi brisbólga eða saga um hana ef hún tengist alvarlegri hækkun þríglyseríða í blóði.
- Núverandi alvarlegur lifrarsjúkdómur eða saga um hann ef lifrarpróf eru ekki komin í eðlilegt horf aftur.
- Þekktir illkynja sjúkdómar sem kynhormónar hafa áhrif á, t.d. í kynfærum eða brjóstum, eða grunur um slíkt.
- Lifraræxli (góð- eða illkynja) eða saga um slíkt.
- Blæðing frá leggöngum af ógreindum orsökum.
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þungun eða grunur um þungun.

Ekki má nota Harmonet samhliða lyfjum sem innihalda ombitasvír/paritaprevír/ritonavír og dasabuvír, lyfjum sem innihalda glecaprevír/pibrentasvír eða sofosbuvír/velpatasvír/voxilaprevír (sjá kafla 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Læknisskoðun/-viðtal

Áður en notkun Harmonet er hafin eða hafin að nýju skal skrá nákvæma sjúkrasögu (þar með talið fjölskyldusögu) og útiloka þarf þungun. Mæla skal blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun á grundvelli frábendinga (sjá kafla 4.3) og varnaðarorða (sjá kafla 4.4). Mikilvægt er að vekja athygli konunnar á upplýsingum um segamyndun í bláæðum og slagæðum, þar með talið áhættu af notkun Harmonet samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir, einkennum bláæða- og slagæðasegareks, þekktum áhættuþáttum og hvað beri að gera ef grunur leikur á segamyndun. Einnig skal segja konunni að lesa vandlega fylgiseðilinn og fylgja gefnum ráðleggingum. Tíðni og eðli skoðana skal byggja á viðteknum meðferðarleiðbeiningum og aðlaga að þörfum hverrar konu fyrir sig. Konum skal bent á að hormónagetnaðarvarnir veiti ekki vörn gegn HIV smiti (AIDS/alnæmi) eða öðrum kynsjúkdómum.

## Varnaðarorð

Ef einhver eftirtalinn sjúkdómi eða áhættuþátta er fyrir hendi skal ræða við konuna um hvort Harmonet henti henni.

Við versnun eða fyrsta merki um eitthvert eftirtalið ástand eða áhættuþætti á konan að hafa samband við lækinn til þess að ákvarða hvort hætta skuli notkun Harmonet.

### 1. Blóðrásarsjúkdómar

#### Hætta á bláæðasegareki (VTE)

Notkun allra samsettra hormónagetnaðarvarna eykur hættuna á bláæðasegareki (VTE) samanborið við enga notkun. **Lyf sem innihalda levónorgestrel, norgestimat eða noretisterón eru talin auka minnst hættu á bláæðasegareki. Fyrir önnur lyf á borð við Harmonet getur áhættan verið allt að tvöfalt meiri. Ákvörðunin um að nota hvaða lyf sem er annað en það sem þekkt er að hafi minnsta hættu á bláæðasegareki skal aðeins tekin eftir að rætt hefur verið við konuna til að tryggja að hún skilji hættu á bláæðasegareki við notkun Harmonet, hvernig núverandi áhættuþættir hennar hafa áhrif á hættuna og að hætta á bláæðasegareki sé mest fyrsta ár fyrstu notkunar. Einnig liggja fyrir nokkrar vísbendingar um að hættan aukist ef notkun samsettrar hormónagetnaðarvarnar er hafin á ný eftir að notkun hefur verið hætt í a.m.k. 4 vikur.**

Af þeim konum sem ekki nota samsetta hormónagetnaðarvörn og eru ekki þungaðar munu u.þ.b. 2 af hverjum 10.000 konum fá bláæðasegarek á eins árs tímabili. Hins vegar getur hættan verið mun meiri hjá sumum konum, eftir því hvaða undirliggjandi áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá hér að neðan).

Talið er<sup>1</sup> að af hverjum 10.000 konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir sem innihalda gestóðen muni 9 til 12 konur fá bláæðasegarek á einu ári; saman borið við u.þ.b. 6<sup>2</sup> konur sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn sem inniheldur levónorgestrel.

Í báðum tilvikum er fjöldi tilfella bláæðasegareks á ári minni en sá fjöldi tilfella sem búist má við hjá konum á meðgöngu eða rétt eftir barnsburð.

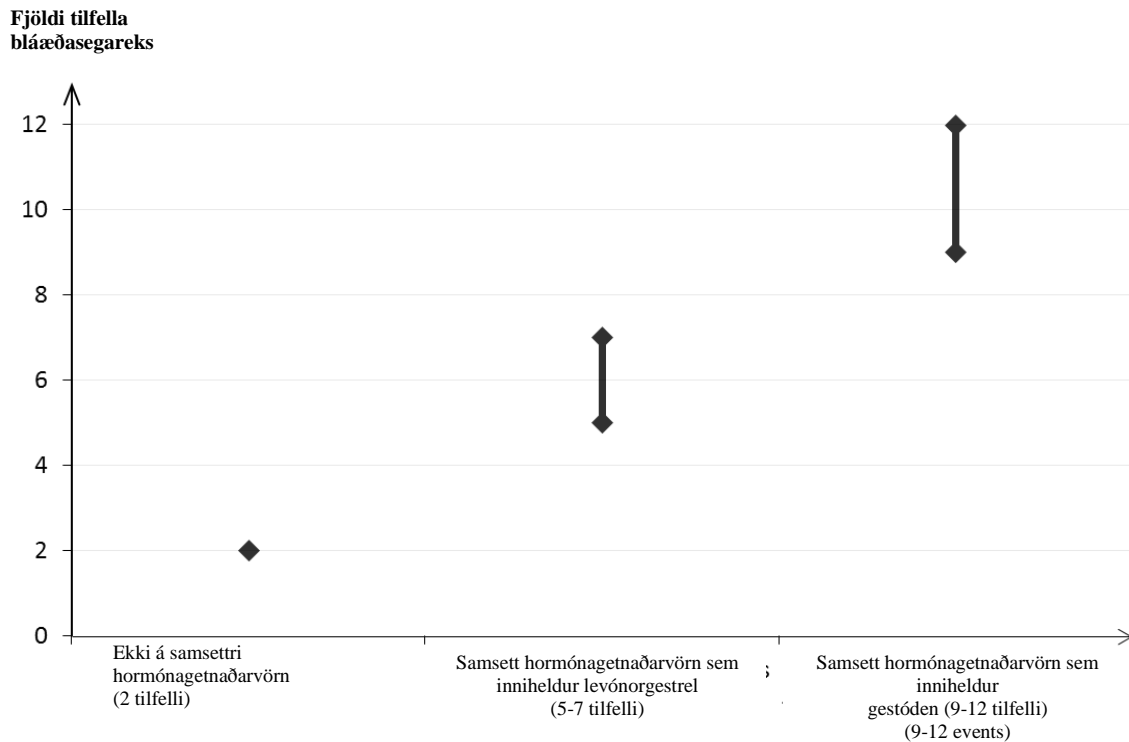
---

<sup>1</sup> Þessar tíðnitölur voru ákvarðaðar út frá heildarniðurstöðum úr faraldsfræðilegu rannsóknunum með því að nota hlutfallslega áhættu mismunandi lyfja og bera saman við samsettar getnaðarvarnartöflur sem innihalda levónorgestrel.

<sup>2</sup> Meðaltalsgildi á bilinu 5-7 fyrir hver 10.000 kvenár, byggt á hlutfallslegri áhættu fyrir notendur samsettra hormónagetnaðarvarna sem innihalda levónorgestrel saman borið við 2,3-3,6 fyrir konur sem ekki nota slík lyf.

Bláæðasegarek getur reynst banvænt í 1-2% tilfella.

### Fjöldi tilfella bláæðasegareks á 10.000 konur á einu ári



Örsjaldan hefur verið tilkynnt um segamyndun í öðrum æðum, t.d. bláæðum eða slagæðum í lifur, garnahengi, nýrum eða sjónu hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn.

### Áhættuþættir bláæðasegareks

Hætta á fylgikvillum tengdum bláæðasegareki hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn kann að aukast verulega hjá konu með aðra áhættuþætti, einkum ef þeir eru margir (sjá töflu).

Ekki má nota Harmonet ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt sem setur hana í mikla hættu á segamyndun í bláæðum (sjá kafla 4.3). Ef konan hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstakra þátta. Í slíku tilviki skal meta heildarhættu á bláæðasegareki. Ef mat á ávinningi og áhættu er talið neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

### Tafla: Áhættuþættir bláæðasegareks

Áhættuþáttur	Athugasemd
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m <sup>2</sup> )	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga ef aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Langvarandi hreyfingarleysi, stór skurðaðgerð, hvaða skurðaðgerð sem er á fótleggjum eða grindarholi, taugaskurðaðgerð eða alvarlegir áverkar	Við slíkar aðstæður er ráðlegt að hætta notkun plásturs/pillu/hrings (minnst fjórum vikum fyrir valbundna skurðaðgerð) og að hefja hana ekki á ný fyrr en tveimur vikum eftir að fullri hreyfingu er náð. Nota skal aðra tegund af getnaðarvörn til þess að forðast óæskilega þungun. Íhuga skal segavarnarmedferð ef notkun Harmonet

Athugið: Tímabundið hreyfingarleysi, svo sem flugferð >4 klst., getur einnig verið áhættuþáttur bláæðasegareks, einkum hjá konum með aðra áhættuþætti	hefur ekki verið hætt fyrir fram.
Fjölskyldusaga (bláæðasegarek hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur, t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal vísa konunni til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.
Annað sjúkdómsástand tengt bláæðasegareki (VTE)	Krabbamein, rauðir úlfar, blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornasjúkdómur
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldur

Ekki liggur fyrir samdóma álit um það hvort æðahnútar og grunn segabláæðabólga hafi hlutverki að gegna við myndun eða versnun segamyndunar í bláæðum.

Íhuga verður aukna hættu á segareki á meðgöngu, og einkum á fyrstu 6 vikum eftir fæðingu (sjá upplýsingarnar í kafla 4.6 „Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf“).

#### **Einkenni bláæðasegareks (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek)**

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettrar hormónagetnaðarvarnar.

Einkenni um segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) geta verið:

- þroti í öðrum fótlegg og/eða fæti eða eftir bláæð á fótlegg;
- verkur eða eymsli í fótlegg sem hugsanlega koma aðeins fram þegar staðið er eða gengið,
- aukinn hitatilfinning í fótlegg; roði eða litabreyting í húð á fótlegg.

Einkenni um lungnasegarek (PE) geta verið:

- skyndileg og óútskýrð andnauð eða ör andardráttur;
- skyndilegur hósti sem kann að hafa í för með sér blóðhósta;
- nístandi brjóstverkur;
- svimi eða sundl;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Sum þessara einkenna (t.d. „andnauð“, „hósti“) eru ósértæk og kynnu að verða mistúlkuð sem almennari eða minna hættuleg tilvik (t.d. sýkingar í öndunarvegi).

Önnur einkenni um stíflu í bláæðum geta verið: skyndilegur verkur, þroti og örlítill blámi á útlím.

Ef stíflan kemur fram í auga geta einkennin verið allt frá þokusýn án verkja sem getur þróast yfir í sjóntap. Stundum getur sjóntap orðið nærri fyrirvaralaust.

#### **Hætta á slagæðasegareki (ATE)**

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa tengt notkun samsettra hormónagetnaðarvarna við aukna hættu á slagæðasegareki (hjartadrepi) eða heilablóðfalli (t.d. skammvinnu blóðþurrðarkasti, slagi). Tilfelli slagæðasegareks geta verið banvæn.

#### **Áhættuþættir fyrir slagæðasegarek (ATE)**

Hætta á fylgikvillum tengdum slagæðasegareki eða heilablóðfalli hjá þeim sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn eykst hjá konum með aðra áhættuþætti (sjá töflu). Ekki má nota Harmonet ef konan hefur einn alvarlegan eða fleiri en einn áhættuþátt sem setur hana í aukna hættu á að fá slagæðasegarek (sjá kafla 4.3). Ef kona hefur fleiri en einn áhættuþátt getur verið að aukningin í áhættu sé meiri en samanlögð áhætta einstaka þátta. Í slíku tilviki skal meta heildaráhættu hennar. Ef

mat á ávinningi og áhættu reynist neikvætt skal ekki ávísa samsettri hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

#### Tafla: Áhættuþættir slagæðasegareks (ATE)

Áhættuþáttur	Athugasemd
Hækkandi aldur	Einkum yfir 35 ára aldri
Reykingar	Ráðleggja skal konum að reykja ekki ef þær vilja nota samsetta hormónagetnaðarvörn. Konum eldri en 35 ára sem, halda áfram að reykja er eindregið ráðlagt að nota aðra tegund af getnaðarvörn.
Háþrýstingur	
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m <sup>2</sup> )	Áhættan eykst verulega með hækkandi líkamsþyngdarstuðli. Einkum mikilvægt að hafa í huga hjá konum þar sem aðrir áhættuþættir eru einnig fyrir hendi.
Fjölskyldusaga (slagæðasegarek hjá systkini eða foreldri, einkum við tiltölulega ungan aldur, t.d. fyrir 50 ára aldur).	Ef grunur leikur á arfgengri tilhneigingu skal vísa konunni til ráðgjafar hjá sérfræðingi áður en ákvörðun er tekin um notkun hvaða samsettrar hormónagetnaðarvarnar sem er.
Mígreni	Aukning á tíðni eða alvarleiki mígrenis meðan á notkun samsettra hormónagetnaðarvarna stendur (sem getur verið fyrirboði heilablóðfalls) getur verið ástæða til þess að hætta notkun tafarlaust
Annað sjúkdómsástand tengt meintilvikum í æðum	Sykursýki, of mikið hómósysteín í blóði, lokusjúkdómur í hjarta og gáttatif, röskun á fitupróteinum í blóði og rauðir úlfar.

#### Einkenni slagæðasegareks (ATE)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta heilbrigðisstarfsmann vita um töku samsettra hormónagetnaðarvarna.

Einkenni um heilablóðfall geta verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, sundl, jafnvægi- eða samhæfingartruflanir;
- skyndilegt ringlun, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegir erfiðleikar tengdir sjón á öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, alvarlegur eða langvarandi höfuðverk án þekktrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirlið með eða án krampa.

Skammtímaeinkenni gefa til kynna að um skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) sé að ræða.

Einkenni um hjartadrep geta m.a. verið:

- verkur, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, tilfinning um herping eða þrengsli fyrir brjósti, í handleggjum eða undir bringubeini;
- óþægindi sem leiða út í bak, kjálka, háls, handlegg, kvið;
- seddutilfinningu, meltingarónot eða köfnunartilfinning;
- aukin svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- mikið máttleysi, kvíði eða andnaud;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Lífefnafræðilegir þættir sem gefa til kynna arfgenga eða áunna hneigð til segamyndunar í blá- eða slagæðum eru virkt C-prótein (APC) viðnám, hómósystíndreyri (hyperhomocysteinemia), skortur á andtrombín III, C-próteinskortur, S-próteinskortur, andfosfólípíð mótefni (andkardíólípín mótefni, helluroða storkuvari (lúpus anticoagulant)).

Við mat á ávinningi/áhættu á lækningunni að taka með í reikninginn að viðeigandi meðferð við tilteknu ástandi getur dregið úr þeirri hættu sem tengist segamyndun og að hætta á segamyndun á meðgöngu er meiri en þegar notuð er lágskammta getnaðarvarnartafla (<50 míkrogrömm af etínýlestradíóli).

## 2. *Æxli*

### **Leghálskrabbamein**

Mikilvægasti áhættuþáttur leghálskrabbameins er viðvarandi sýking með HPV-veiru (human papilloma virus, vörtuveira í mönnum). Í nokkrum faraldsfræðilegum rannsóknum hefur verið tilkynnt um aukna hættu á leghálskrabbameini hjá langtímanotendum getnaðarvarnartafna, en skiptar skoðanir eru enn um að hve miklu leyti þessar niðurstöður geta orsakast af öðru, t.d. leghálsskimun og kynlífshegðun, að meðtalinni notkun getnaðarvarna án hormóna.

### **Brjóstakrabbamein**

Safngreining á 54 faraldsfræðilegum rannsóknum sýndi að það er dálítill aukning á hlutfallslegri hættu (1,24) á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum sem nota getnaðarvarnartöflur. Þessi aukna hættu minnkar stig af stigi á tíu árum frá því að notkun getnaðarvarnartafna er hætt. Þar sem brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir fertugu, er aukning á fjölda greindra tilfella brjóstakrabbameins lítil hjá þeim sem nota eða hafa notað getnaðarvarnartöflur samanborið við hættuna á að fá brjóstakrabbamein einhvern tíma á ævinni. Þessar rannsóknir sýna ekki fram á orsakatengsl. Sú aukna hættu á greiningu brjóstakrabbameins sem sást kann að stafa af því að greining brjóstakrabbameins verður fyrir hjá þeim sem nota getnaðarvarnartöflur, af líffræðilegri verkun getnaðarvarnartafna eða af báðum þessu þáttum. Brjóstakrabbamein sem greinast hjá þeim sem hafa einhvern tímann notað getnaðarvarnartöflur virðast ekki vera eins langt gengin klínískt samanborið við greind brjóstakrabbamein þeirra sem nota ekki getnaðarvarnartöflur.

### **Æxli í lifur/lifransjúkdómar**

Í mjög fáum tilfellum hefur verið greint frá góðkynja lifraræxlum og enn sjaldnar illkynja lifraræxlum hjá notendum getnaðarvarnartafna. Í einstökum tilvikum hafa þessi æxli leitt til lífshættulegra kviðarholsblæðinga. Taka á lifraræxli með í reikninginn við mismunargreiningu þegar fram koma svæsnir verkir í efri hluta kviðarhols, við lifrarstækkun eða merki um kviðarholsblæðingu hjá konum sem taka getnaðarvarnartöflur.

Nauðsynlegt getur verið að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartafna við bráða eða langvinna truflun á lifrarstafsemi, þar til lifrarstafsemin er aftur orðin eðlileg.

## 3. *Annað*

- Konur með þríglýseríðhækkun í blóði eða fjölskylduhneigð til slíks geta verið í aukinni hættu á brisbólgu þegar þær taka getnaðarvarnartöflur.
- Þótt greint hafi verið frá lítils háttar hækkun á blóðþrýstingi hjá mörgum konum sem taka getnaðarvarnartöflur eru klínískt marktækar blóðþrýstingshækkunar sjaldgæfar. Sé klínískur háþrýstingur hins vegar viðvarandi við notkun getnaðarvarnartafna á lækningunni að stöðva töku getnaðarvarnartafnanna og meðhöndla háþrýstinginn. Ef þurfa þykir má hefja aftur töku getnaðarvarnartafnanna þegar eðlilegum blóðþrýstingsgildum hefur verið náð með blóðþrýstingslyfjum.
- Tilkynnt hefur verið að eftirfarandi ástand geti komið fram eða versnað, bæði á meðgöngu og meðan á töku getnaðarvarnartafna stendur, en sannanir fyrir tengslum við notkun getnaðarvarnartafna eru ekki óyggjandi: Gula og/eða kláði í tengslum við gallteppu; myndun gallsteina; porfýría; rauðir úlfar; blóðlýsupvageitrunarheilkenni (hemolytic uremic syndrome); rykkjadan; meðgöngublöðrubóla; heyrnarskerðing vegna snigilgluggaherslis.
- Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstafsemi geta valdið því að nauðsynlegt sé að stöðva notkun getnaðarvarnarlyfja þar til gildi lifrarstafsemin eru komin í eðlilegt horf. Ef gallteppugula sem fyrst varð vart á meðgöngu eða við fyrri notkun kynhormóna kemur fram aftur, þarf að stöðva notkun getnaðarvarnartafna.



- Greint hefur verið frá lifrarskemmdum við notkun samsettra getnaðarvarnartafna. Snemmkomin greining á lifrarskemmd vegna lyfja getur dregið úr alvarleika lifrareitrunar þegar töku lyfsins er hætt. Sé sjúklingur greindur með lifrarskemmd, á hann að hætta notkun getnaðarvarnar til inntöku, nota getnaðarvörn án hormóna og fara til læknis.
- Þótt getnaðarvarnartöflur geti haft áhrif á útlægt insúlínviðnám og glúkósaþol er ekkert sem bendir til að það þurfi að breyta meðferðaráætlun hjá sykursýkisjúklingum sem nota lágskammta getnaðarvarnartöflur (sem innihalda <50 míkrogrömm af etínýlestradíóli). Þó skal fylgjast gaumgæfilega með sykursjúkum meðan á notkun getnaðarvarnartafna stendur.
- Crohns sjúkdómur og sáraristilbólga hafa tengst notkun samsettra getnaðarvarnartafna.
- Þungunarfrenur geta stöku sinnum komið fram, einkum hjá konum með sjúkrasögu um þungunarfrenur. Konur með tilhneigingu til þungunarfrena eiga að forðast sólarljós eða útfjólubláa geislun meðan á töku getnaðarvarnartafna stendur.
- Mígreni/höfuðverkur  
Notendur samsettra getnaðarvarnartafna með mígreni (sérstaklega mígreni með fyrirboða) geta verið í aukinni hættu á heilablóðfalli.
- Ónæmiskerfi  
Ofnæmisbjúgur  
Utanaðkomandi estrógen geta geta valdið því að einkenni arfgengs og áunnins ofnæmisbjúgs koma fram eða versna.
- Sjúklingar sem nota Harmonet eiga ekki að nota samtímis lyf/náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*) þar sem hætta er á að það dragi úr plasmabéttni svo afleiðingin verður að klínísk áhrif Harmonet verða minni (sjá kafla 4.5).
- Harmonet inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.
- Harmonet inniheldur líka súkrósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

#### *Skert virkni*

Virkni getnaðarvarnartafnanna getur verið skert, t.d. ef töflur gleymast, við sjúkdóma í meltingarfærum (kafla 4.2) eða samhliða töku annarra lyfja (kafla 4.5).

#### *Skert stjórn á tíðahring*

Komið geta fram óreglulegar blæðingar (milliblaðingar og blettablaðingar) við notkun á öllum getnaðarvarnartöflum, einkum á fyrstu mánuðunum. Því er sjálfsagt að meta tíðni óreglulegra blæðinga eftir um 3 tíðahringja aðlögunartíma.

Ef þessar óreglulegu blæðingar eru viðvarandi eða koma fram eftir fyrri reglubundna tíðahringi, skal íhuga hvort ástæðan sé af öðrum toga en af hormónum og framkvæma viðeigandi sjúkdómsgreiningu til að útiloka illkynja sjúkdóma eða þungun. Grípa gæti þurft til útskröpunar. Ef útilokað hefur verið að blæðingin stafi af hormónum, gæti komið til greina að ráðleggja getnaðarvarnartöflur með herra hormónainnihaldi.

Sumar konur fá ekki tíðablæðingar í töfluhlí. Ef getnaðarvarnartöflurnar eru teknar í samræmi við leiðbeiningarnar í kafla 4.2, er ólíklegt að konan sé þunguð. Hafi getnaðarvarnartöflurnar hins vegar ekki verið teknar í samræmi við leiðbeiningarnar áður en fyrstu tíðablæðingar létu á sér standa eða ef tíðablæðingar verða ekki tvisvar í röð, á að útiloka þungun áður en haldið er áfram að taka getnaðarvarnartöflur.

### *Gedðraskanir*

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshæðun og sjálfsvíg. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Milliverkanir geta leitt til milliblæðingar og/eða að getnaðarvörnin bregst. Eftirfarandi milliverkunum hefur verið lýst í gögnum.

Fram geta komið milliverkanir við lyf sem örva frymisagnaensím, en það getur leitt til aukinnar úthreinsunar kynhormóna (t.d. fenýtóín, barbítúröt, prímídón, karbamazerpín, rífabútín og rífampicín og hugsanlega líka oxkarbazepín, tópiramat, felbamat, rítónavír, gríseófúlvín og nevírapín).

Hámarks ensímörvun á sér venjulega ekki stað fyrr en 2-3 vikum eftir að meðferð hefst, en getur staðið í a.m.k. 4 vikur eftir að meðferð er hætt.

Konur í skammtímameðferð (allt að einni viku) með sumum ofangreindra lyfjaflokka eða einstaka lyfjum eiga að nota tímabundið getnaðarvarnir sem ekki innihalda hormóna samhliða getnaðarvarnartöflunum, þ.e. meðan önnur lyf eru notuð og í 7 daga eftir að hætt er að nota þau lyf. Konur sem taka rífampicín eiga að nota getnaðarvarnir án hormóna samhliða töku getnaðarvarnartaflnanna meðan þær eru í meðferð með rífampicíni og í 28 daga eftir að hætt er að nota rífampicín. Ef konan tekur önnur lyf samhliða lengur en sem svarar fjölda getnaðarvarnartaflnanna á töfluspjaldinu á hún að byrja á næsta töfluspjaldi án þess að gera venjulegt töfluhlé.

Hjá konum sem eru í langtímameðferð með lyfjum sem örva lifrarensím er mælt með því að skammtur getnaðarvarnarhormóna sé aukinn. Ef stór skammtur af getnaðarvarnarlyfi er ekki ráðlegur eða ef þessi stóri skammtur reynist vera ónógur eða óöruggur, t.d. ef um óreglulegar blæðingar er að ræða, á að ráðleggja aðra getnaðarvörn.

### **Jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*)**

Sjúklingar sem nota Harmonet eiga ekki að nota samtímis lyf/náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*) þar sem það getur hugsanlega leitt til skerðingar á getnaðarvarnaráhrifum. Tilkynnt hefur verið um milliblæðingar og ótímabæra þungun.

Með jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*) eykst magn lyfjaumbrotsensíma við ensímörvun. Áhrif ensímörvunarinnar geta staðið í a.m.k. 1-2 vikur eftir að meðferðin með jóhannesarjurt er hætt.

### **Áhrif á önnur lyf**

Getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á umbrot annarra lyfja með þar af leiðandi áhrifum á þéttni í plasma og vefjum.

### *Cíklósporín*

Getnaðarvarnartöflur geta hamlað umbroti cíklósporíns í lifur og aukið þar með tíðni aukaverkana.

### *Lamótrígín*

Sýnt hefur verið fram á að samsettar getnaðarvarnartöflur geta örvað umbrot lamótrígíns, en það leiðir til þess að plasmagildi lamótrígíns verða undir meðferðarþéttni.

### *Tízanídín*

Getnaðarvarnartöflur geta styrkt blóðþrýstingslækkandi áhrif tízanídíns vegna hömlunar á umbroti tízanídíns í CYP1A2.

Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað fyrir notendur getnaðarvarnartaflna vegna þröngs meðferðarbils tízanídíns.

### Levótýroxín

Estrógenmeðferð getur valdið minnkun á óbundnu týroxíni og aukningu á TSH (skjaldvakakveikju) hjá konum með skjaldvakabrest sem nota levótýroxín. Samsetninguna má nota ef skammtar eru aðlagðir.

### Athugið

Við samhliða gjöf annarra lyfja á að lesa vel viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) til þess að greina hugsanlegar milliverkanir.

### **Rannsóknastofupróf**

Notkun hormóna til getnaðarvarna kann að hafa áhrif á niðurstöður ákveðinna rannsóknastofuprófa, meðal annars lífefnafræðileg mæligildi fyrir starfsemi lifrar, skjaldkirtils, nýrnahetta og nýrna; gildi (flutnings)-próteina í plasma, t.d. barkstera-bindandi glóbúlín og lípíð/lípópróteinhlutfall: mæligildi fyrir umbrot kolvetna og mæligildi blóðstorknunar og fibrínleysingar. Breytingar eru vanalega innan eðlilegra rannsóknastofugilda.

### **Lyfhrifamiliverkanir**

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lifrabólgu C veirusýkingu, með lyfjum sem innihalda ombitasvír/paritaprevír/rítónavír og dasabuvír með eða án ríbavírins, meðan á klínískum prófunum stóð, urðu hækkanir á transamínasa (ALAT) sem námu meira en 5 földu efra gildi eðlilegs gildis (ULN) marktækt oftár hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir. Hækkanir á ALAT hafa einnig sést, á meðal sjúklinga sem fengu meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri eða sofosbuvíri/velpatasvíri/voxilaprevíri, hjá konum sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól eins og samsettar hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.3).

Því þurfa konur sem nota Harmonet að skipta yfir í aðra getnaðarvarnaraðferð (t.d. getnaðarvörn sem inniheldur eingöngu prógestagen eða getnaðarvörn án hormóna) áður en meðferð með þessum lyfjasamsetningum er hafin. Hefja má notkun Harmonet á ný 2 vikum eftir að meðferð með þessum lyfjasamsetningum lýkur.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Ekki má nota Harmonet á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Harmonet stendur, á að stöðva meðferðina. Ekki hefur verið sýnt fram á með afgerandi hætti að estrógen og gestagen til inntöku muni skaða fóstrið þó frjóvgun verði fyrir slysi meðan samsettar getnaðarvarnartöflur eru teknar.

Hafa skal í huga aukna hættu á bláæðasegareki þegar notkun Harmonet er hafin á ný á tímabilinu eftir fæðingu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Brjóstgjöf

Á ekki að nota.

Getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á brjóstgjöf þar sem þær geta dregið úr magni og breytt samsetningu brjóstamjólkur. Því er notkun getnaðarvarnartöflna yfirleitt ekki ráðleg fyrir en móðirin hefur vanið barnið alveg af brjósti. Lítið magn hormóna til getnaðarvarna og/eða umbrotsefna þeirra getur skilist út í móðurmjólk, en ekkert bendir til að það hafi skaðleg áhrif á heilsu ungbarnsins.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Harmonet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

Í ljós hefur komið aukin hættu á segamyndun og segareki í slagæðum og bláæðum, þar með talið hjartadrepi, heilablóðfalli, skammvinnum blóðþurrðarköstum, segamyndun í bláæðum og lungnasegareki, hjá konum sem nota samsettar hormónagetnaðarvarnir, sem er nánar lýst í kafla 4.4.

Notkun samsettra getnaðarvarnartaflna hefur tengst aukinni hættu á:

- Góðkynja lifraræxlum (t.d. staðbundnum hnútavexti, lifrarkirtilæxlum).
- Æxlismyndun í leghálspekju og krabbameini í leghálsi.
- Brjóstakrabbameini.

Í upphafi meðferðar má stór hluti (10-30%) kvennanna búast við að fá aukaverkanir á borð við höfuðverk, brjóstaspennu, vanlíðan og smáblæðingar. Þessar aukaverkanir eru yfirleitt skammvinnar og hverfa eftir 2-4 mánuði.

Notendur getnaðarvarnartaflna hafa tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir, en tengslin við notkun getnaðarvarnartaflna hafa hvorki verið sönnuð né afsönnuð:

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Leggangabroti, þar með talin hvítsveppasýking
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b> Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ , að meðtöldum einstökum tilvikum)	Lifrarfrumukrabbamein
<b>Blóð og eitlar</b> Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ , að meðtöldum einstökum tilvikum)	Versnun æðahnúta
<b>Ónæmiskerfi</b> Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Bráðaofnæmis-/ofnæmislík viðbrögð að meðtöldum örsjaldgæfum tilvikum ofsakláða, ofnæmisbjúgs og alvarlegra viðbragða með blóðrásar- og öndunarfæraeinkennum
Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/1.000$ , að meðtöldum einstökum tilvikum)	Almennt veiklað ónæmiskerfi, ofnæmi. Versnun á rauðum úlfum
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Versnun einkenna arfgengs og áunnins ofnæmisbjúgs.
<b>Efnaskipti og næring</b> Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Vökvasöfnun Breytingar á matarlyst (meiri eða minni)
Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Lækkað glúkósaþol
Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ , að meðtöldum einstökum tilvikum)	Versnun á porfýríu
<b>Geðræn vandamál</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Þunglyndi/geðsveiflur
Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Skert kynlöngun

Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Aukin kynlöngun
<b>Taugakerfi</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til <1/100) Algengar ( $\geq 1/100$ til <1/10) Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, að meðtöldum einstökum tilvikum)	Höfuðverkur Mígreni Taugaveiklun, sundl Versnun á rykkjadansi
<b>Augu</b> Mjög sjaldgæfar – Koma örsjaldan fyrir (<1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, að meðtöldum einstökum tilvikum)	Óþol fyrir augnlinsum Augntaugarbólga, segamyndun í sjónuæð.
<b>Eyru og völundarhús</b> Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Almenn veikindi í eyra og völundarhúsi
<b>Æðar</b> Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til <1/100) Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til <1/1.000)	Háþrýstingur Segamyndun í bláæð og slagæð
<b>Meltingarfæri</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til <1/10) Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til <1/100) Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, að meðtöldum einstökum tilvikum)	Ógleði, kviðverkir Uppköst, niðurgangur, magakrampar, uppþemba Brisbólga, blóðþurrðarristolbólga Bólgsjúkdómur í ristli (Crohns sjúkdómur, sáraristolbólga)
<b>Lifur og gall</b> Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til <1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, að meðtöldum einstökum tilvikum) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Gula Gallvegarsjúkdómar að meðtöldum gallsteinum Lifrarskemmdir (t.d. lifrabólga, óeðlileg lifrarsarfsemi)
<b>Húð og undirhúð</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til <1/10) Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til <1/100) Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Þrymlabólur Útbrot, ofsakláði, þungunarfrennur (húðsverting) sem getur verið viðvarandi, óæskilegur hárvöxtur (hirsutism), hárlos Ýmsir húðsjúkdómar (t.d. regnbogaroðasótt, þrymlaroði)
<b>Nýru og þvagfæri</b> Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, að meðtöldum einstökum tilvikum)	Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni

<b>Æxlunarfæri og brjóst</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )  Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Blettablæðing/milliblæðing  Brjóstaspenna, eymsli, þroti, seyting. Tíðaprautir, breytingar á niðurbroti legs og – seytingu, tíðateppa
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )  Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/1.000$ )	Þyngdaraukning  Breytingar á lípíðgildum í plasma, að meðtalinni þriglýseríðahækkun.  Lækkuð gildi fólats í plasma  Þyngdartap

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir hjá konum sem notuðu getnaðarvarnartöflur, sjá kafla 4.3 og 4.4:

- Segarek í bláæðum, þ.e. segamyndun í djúpbláæðum í fótum eða grindarholi auk lungnablóðreks.
- Segarekssjúkdómar í slagæðum.
- Krabbamein í leghálsi.
- Lifraræxli.
- Sjúkdómar í húð og undirhúð: Þungunarfreknur, þrymlaroði.

Tíðni þess að brjóstakrabbamein greinist er aðeins aukin meðal notenda getnaðarvarnartaflna. Þar sem brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir fertugu er hækkun á tíðni lítil samanborið við almenna hættu á brjóstakrabbameini. Orsakasamhengi við getnaðarvarnartöflur er óþekkt. Sjá kafla 4.3 og 4.4 varðandi frekari upplýsingar.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið tilkynnt um alvarleg, skaðleg áhrif eftir ofskömmtnun.

#### Einkenni:

Fram geta komið ógleði, uppköst og ungar stúlkur geta fengið smávægilegar blæðingar frá leggöngum.

#### Meðferð:

Ekkert mótefni er til og frekari meðferð skal beinast að einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Prógestógen og estrógen, fast hlutfall. ATC flokkur: G 03 AA 10.

Harmonet er samsett getnaðarvörn til inntöku, sem inniheldur etínýlestradíól og gestóden. Sýnt hefur verið fram á að samsett getnaðarvörn verkar með því að bæla gonadótrópín, þannig að virkni eggjastokka minnkar. Getnaðarvarnandi áhrifin sem nást byggja á mismunandi þáttum, þar sem sá mikilvægasti er að koma í veg fyrir egglos.

Eftirfarandi heilsufarslegur ávinningur sem felst ekki í getnaðarvörn og tengist notkun getnaðarvarnartaflna er studdur faraldsfræðilegum rannsóknum þar sem aðallega voru notaðar getnaðarvarnartöflur sem innihéldu skammta sem námu yfir 35 míkróg af etínýlestradíóli eða 50 míkróg af mestranóli.

#### Áhrif á tíðablæðingar

betri regla á tíðahring.

minna blóðtap og minna blóðleysi vegna járnskorts.

lægri tíðni tíðaprauta.

#### Áhrif sem tengjast hömlun á egglosi

færri utanlegsfóstur.

#### Önnur áhrif

færri tilvik bráðrar bólgu í grindarholi (fæðingarvegi).

færri tilvik krabbameins í legslímu.

færri tilvik krabbameins í eggjastokkum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Gestóden

#### *Frásog*

Gestóden til inntöku frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í sermi er um það bil 2-4 ng/ml einni klst. eftir bráðainntöku. Aðgengi er um það bil 99 %.

#### *Dreifing*

Gestóden binst albúmíni í sermi og kynhormónabindandi glóbúlíni (SHBG). Aðeins 1-2 % af heildarþéttni þess í sermi er óbundið hormón, 50–70% er bundið á sérhæfðan hátt við SHBG. Etínýlestradíól veldur aukningu á þéttni SHBG sem hefur áhrif á gestódenmagn sem er bundið próteinum í sermi. Þetta veldur hækkun á hlutfalli gestódens sem er bundið SHBG og minnkun á albúmínbundnu gestódeni. Dreifirúmmál gestódens er líklegast 0,7-1,4 l/kg.

#### *Umbrot*

Gestóden umbrotnar að fullu eftir þekktum umbrotsleiðum stera. Meðal úthreinsunarhraði umbrots úr sermi er 0,8–1,0 ml/mín./kg. Við samtímis gjöf gestódens og etínýlestradíóls hafa ekki komið fram neinar beinar milliverkanir.

#### *Brotthvarf*

Gildi gestódens í sermi falla í tveimur þrepum. Hinn endanlegi dreifingarfasí er með helmingunartímann 12–20 tímar. Eingöngu umbrotsefni gestódens skiljast út, það gerist með þvagi og galli í hlutfallinu 6:4. Helmingunartími brotthvarfs umbrotsefna er um það bil 1 dagur.

#### *Jafnvægi (Steady – State)*

Styrkur SHBG hefur áhrif á lyfjahvörf gestódens sem eykst u.þ.b. þrefalt við samtímis gjöf etínýlestradíóls. Eftir daglega inntöku eykst styrkur í sermi allt að þrefalt til fjórfalt og jafnvægi (steady state) næst á seinni hluta meðferðarhrings.

### Etínýlestradíól

#### *Frásog*

Etínýlestradíól til inntöku frásogast hratt og að fullu. Hámarksþéttni í sermi sem nemur um 30-80 ng/ml næst á 1-2 klst. Algjört aðgengi er um 60% vegna samtenginga í líkamanum og umbrots við fyrstu umferð í lifur.

#### *Dreifing*

Etínýlestradíól binst albúmíni í sermi ósérhæft í miklum mæli (um 98,5%) og veldur aukningu á þéttni SHBG í sermi. Sýnt var fram á sýnilegt dreifirúmmál sem nemur 5-18 l/kg.

### *Umbrot*

Etínýlestradíól umbrotnar aðallega með arómatískri hýdroxýltengingu, en það myndast mikill fjöldi hýdroxýltengdra og metýleraðra umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru bæði á óbundnu formi og bundin glúkúrósýru og sulfati. Úthreinsunarhraði umbrots er um 5-13 ml/mín./kg.

### *Brotthvarf*

Sermigildi etínýlestradíóls minnka í tveimur fösum og endanlegur dreifingarfasi einkennist af u.þ.b. 16-24 klst. helmingunartíma. Eingöngu umbrotsefni etínýlestradíóls skiljast út, það gerist með þvagi og galli í hlutfallinu 2:3. Helmingunartími brotthvarfs umbrotsefna er um það bil 1 dagur.

### *Jafnvægi*

Jafnvægi næst eftir 3-4 daga, en þá eru sermisgildi efnisins 20% hærri en þegar borið er saman við stakan skammt.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Ekki varð vart neinna áhrifa sem gætu bent til óvæntrar hættu fyrir menn meðan á almennum rannsóknum á þolanleika stóð við endurtekna gjöf.

Langtíma endurteknar eiturefnafræðilegar rannsóknir á mögulegri æxlismyndandi verkun bentu ekki til að lyfið hefði æxlismyndandi eiginleika við meðferðarskammta hjá mönnum. Samt sem áður verður að hafa í huga að kynhormónar geta stuðlað að vexti ákveðinna hormónaháðra vefja og æsla.

Rannsóknir á eiturverkunum á fósturvísa og vansköpunarmyndun etínýlestradíóls og mat á áhrifum samsetningarinnar á frjósemi dýra, fósturþroska, mjólkurmyndun og æxlunargetu afkvæmisins gáfu engar vísbendingar um hættu á aukaverkunum hjá mönnum eftir að lyfið var notað í ráðlögðum skömmtum. Mælt með að stöðva meðferðina tafarlaust ef lyfið hefur óviljandi verið notað eftir að þungun hefur átt sér stað.

*In vitro* og *in vivo* rannsóknir á etínýlestradíóli og gestódeni gáfu ekki neinar vísbendingar um að efnin gætu valdið stökkbreytingum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósi  
Maíssterkja  
Póvídón K 25  
Magnesíumsterat  
Sakkarósi  
Póvídón K 90  
Kalsíumkarbónat  
Makrógól 6000  
Talkúm  
Montanglýkólvaax

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.



## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkning.

Hverri þynnu er pakkað í álpoka sem inniheldur poka með sílikon þurrefni.

Pakkningastærðir: Hver pakkning inniheldur 3 x 21 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

MTnr 950056 (IS).

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. ágúst 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

17. apríl 2023.