

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HARMONET 0,020 mg/0,075 mg obalené tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje 0,020 mg ethinylestradiolu a 0,075 mg gestodenu.

Pomocné látky:

Jedna obalená tableta obsahuje 37,505 mg monohydrátu laktózy a 19,660 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Bílé, kulaté, lesklé obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence otěhotnění.

Rozhodnutí předepsat přípravek HARMONET by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku HARMONET v porovnání s dalšími přípravky CHC (kombinovaná hormonální antikoncepce) (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Jak se přípravek HARMONET užívá

Tablety 1-21 obsahují léčivé látky (aktivní tablety).

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na balení každý den přibližně ve stejnou denní dobu. Užívá se jedna tableta denně po 21 po sobě jdoucích dní, dále pak 7denní přestávka v užívání. Následující den po přestávce v užívání se začínají užívat tablety z nového balení. Krvácení z hormonálního spádu obvykle začíná 2.–3. den po užití poslední aktivní tablety a nemusí skončit do zahájení užívání z nového balení.

##### Jak začít užívat přípravek HARMONET

Pokud (v předchozím měsíci) nebyla podávána žádná hormonální antikoncepce

Začíná se prvním dnem menstruačního cyklu (tj. prvním dnem menstruačního krvácení). Užívání je možno zahájit také 2.–7. den cyklu (např. v neděli), avšak po prvních 7 dnech užívání tablet se doporučuje používat ještě doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu (např. kondom se spermicidy).

Přechod z jiné CHC (kombinovaná hormonální antikoncepce)

Přednostně první tabletu přípravku HARMONET má žena užít následující den po užití poslední účinné tablety CHC, nejpozději však následující den po obvyklém období bez užívání tablet, nebo po užívání tablet bez léčivé látky.

#### Přechod z čistě progestogenové antikoncepce (mikrotablety, injekce, nitroděložní tělísko, implantát)

- Žena může přejít kterýkoli den z mikrotablet s obsahem samotného progestogenu tak, že následující den začne místo nich užívat přípravek HARMONET.
- Podávání přípravku HARMONET musí být zahájeno v den odstranění implantátu či nitroděložního tělíška.
- Podávání přípravku HARMONET musí být zahájeno v den, kdy má být podána další injekce.

Žena má být vždy upozorněna na nutnost použít ještě doplňkovou nehormonální metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dní podávání přípravku HARMONET.

#### Užívání po potratu v prvním trimestru

Užívání může začít okamžitě. Doplňková antikoncepce není nutná.

#### Užívání přípravku po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie v časném poporodním období by užívání přípravku HARMONET nemělo začít dříve, než 28 dní po porodu u nekojících matek, nebo po potratu ve druhém trimestru. Ženy mají být upozorněny, že po prvních 7 dní užívání tablet mají současně používat dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání přípravku HARMONET vyloučit těhotenství nebo počkat na první menstruační krvácení (viz také bod 4.4 Tromboembolická nemoc a arteriální tromboembolie, a bod 4.6).

#### **Zapomenutí užít tabletu**

Pokud dojde k opomenutí užít tabletu a zvláště pokud zapomenuté tablety překročí do období přestávky v užívání tablet, může dojít ke snížení antikoncepčního účinku.

- Když pacientka zapomene užít jednu tabletu, měla by si ji vzít nejpozději do 12 hodin od běžné doby užívání. Další tablety se užívají v obvyklou dobu.
- Jestliže doba od užití poslední tablety přesáhne 12 hodin, antikoncepční ochrana může být snížena. Poslední zapomenutá tableta se má užít co nejdříve, jakmile si to pacientka uvědomí. Další tablety se užívají v obvyklou dobu, a to i v případě, že by v jeden den měly být užity dvě tablety. Avšak po následujících 7 dní je nutné používat nějakou doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu.

Jestliže těchto 7 dní přesáhne přes poslední tabletu v balení, po užití poslední tablety z prvního balení se následující den pokračuje užitím první tablety z následujícího balení. Tím se zabrání prodloužení přestávky v užívání účinných tablet, což by mohlo zvýšit riziko vzniku ovulace. V tomto případě není pravděpodobné, že by se krvácení z hormonálního spádu dostavilo před využitím tablet z druhého balení, ale může dojít ke špinění nebo k intermenstruačnímu krvácení v období užívání tablet. Nedojde-li ke krvácení z hormonálního spádu ani po doužívání druhého balení, je třeba nejprve vyloučit možnost těhotenství a teprve poté přípravek znovu začít užívat.

#### **Rady pro případ zvracení a/či průjmu**

Dojde-li ke zvracení nebo průjmu do 4 hodin po užití tablety, nemusí dojít k úplnému vstřebání obsažených látek. V takovém případě se postupuje jako při zapomenuté tabletě (viz výše). Žena musí užít samostatnou tabletu (tablety) z náhradního balení.

#### **Jak prodloužit cyklus**

Prodloužení cyklu pacientka docílí, jestliže místo přestávky mezi baleními užívá bez přerušení tablety z nového balení přípravku HARMONET. Období bez menstruačního krvácení může trvat podle přání pacientky až do využití druhého balení. V průběhu však může dojít ke krvácení z průniku nebo ke

špinění. K pravidelnému užívání přípravku HARMONET se pak pacientka vrací po 7 dnech přestávky v užívání mezi baleními.

### 4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů:

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
  - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4);
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinemie.
- Přecitlivělost na některou z léčivých či pomocných látek přípravku HARMONET
- Trombogenní valvulopatie
- Trombogenní poruchy srdeční frekvence
- Dědičná nebo získaná trombofilie
- Diagnostikovaný nebo suspektní karcinom prsu, nebo jiný diagnostikovaný nebo suspektní estrogen-dependentní nádor
- Jaterní adenom nebo karcinom nebo akutní jaterní onemocnění, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálu
- Vaginální krvácení neznámé etiologie
- Zánět slinivky břišní spojený s hypertriglyceridemií (nyní nebo v minulosti)
- Diagnostikované nebo suspektní těhotenství

Přípravek HARMONET je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Zvláštní upozornění

Přípravek obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientkám se vzácnými poruchami tolerance galaktózy, fruktózy, deficience laktázy, malabsorpce glukózy-galaktózy či se sacharózo-isomaltózovou nedostatečností by přípravek neměl být podáván.

Kouření cigaret zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků užíváním CHC. Toto riziko se zvyšuje s věkem a s mírou kouření a je zcela zřetelné u žen věku nad 35 let. Ženy, které užívají CHC, by měly být důrazně upozorněny, že nesmí kouřit.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku HARMONET s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku HARMONET ukončit.

##### Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek HARMONET mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku HARMONET, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se<sup>1</sup>, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6 případy<sup>2</sup> u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

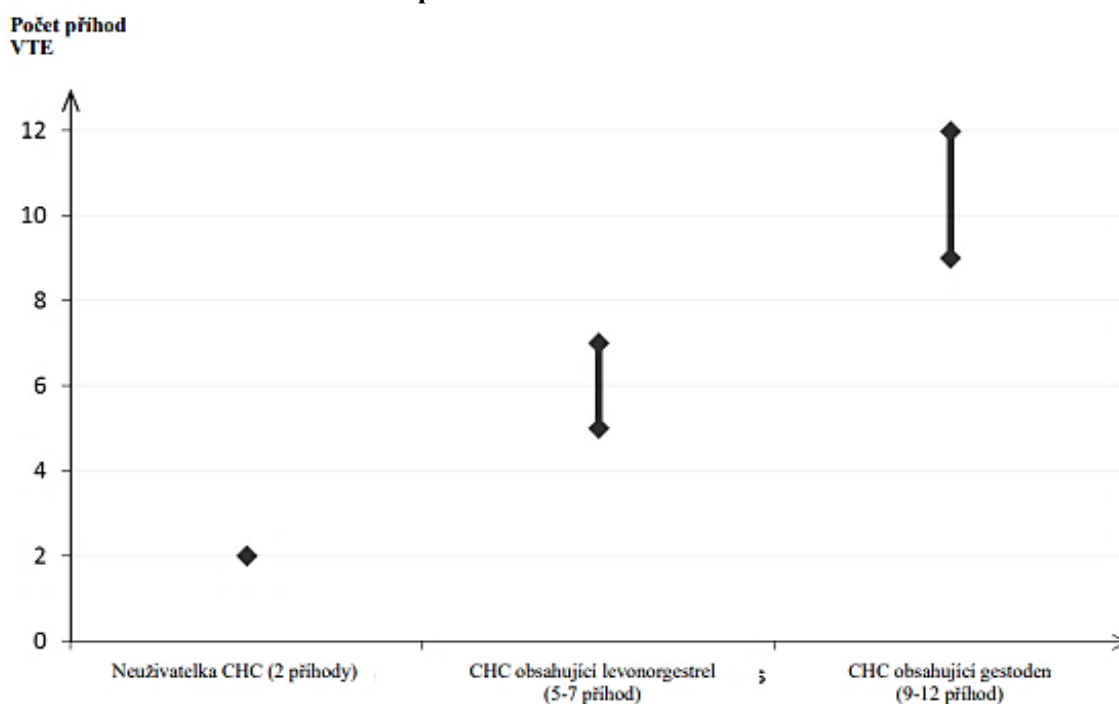
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

---

<sup>1</sup> Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

<sup>2</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6.

## Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Odhaduje se, že celkové relativní riziko vzniku příhod tromboembolické nemoci po užívání CHC, obsahujících 30 µg ethinylestradiolu s desogestrem nebo gestodenum je 1,5 až 2,0 x vyšší než u přípravků obsahujících méně než 50 µg ethinylestradiolu a levonorgestrel. Incidence příhod tromboembolické nemoci po užívání CHC, obsahujících levonorgestrel v kombinaci s méně než 50 µg ethinylestradiolu je přibližně 20 případů na 100 tisíc žen, které užívaly přípravek jeden rok. U CHC s obsahem 30 µg ethinylestradiolu v kombinaci s desogestrem nebo gestodenum je tato incidence přibližně 30-40 případů na 100 tisíc žen, které užívaly přípravek jeden rok, tj. o 10-20 případů na 100 tisíc žen za jeden rok užívání více.

Epidemiologické údaje nenaznačují nižší riziko vzniku tromboembolické nemoci pro kombinovanou perorální antikoncepci obsahující desogestrel nebo gestoden se 20 µg ethinylestradiolu v porovnání s přípravky, obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu.

Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Všechny uvedené informace mají být brány v úvahu při výběru vhodné antikoncepční metody a při předepisování CHC.

### **Rizikové faktory VTE**

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek HARMONET je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.

	Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
<p>Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem &gt; 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory</p>	<p>V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.</p> <p>Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek HARMONET nebyl předem vysazen.</p>
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let.

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať způsobené světlem;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek HARMONET je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektivní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;

- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

### Oční léze

U žen užívajících CHC byla pozorována trombóza cév sítnice, která může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí. V případě příznaků jako jsou poruchy vidění, protruze nebo diplopie, edém papily nebo vaskulární léze sítnice, je třeba ihned přerušit užívání CHC a vyšetřit příčiny.

### Krevní tlak

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku.

U žen s hypertenzí, s hypertenzí v anamnéze nebo s chorobami spojenými s hypertenzí (včetně některých onemocnění ledvin) je lepší dát přednost jiné metodě antikoncepce. Pokud užívají CHC, doporučuje se jejich přísné sledování; při signifikantním zvýšení krevního tlaku okamžité přerušit užívání.

Používání CHC je kontraindikováno u žen s nezvládnutelnou hypertenzí (viz bod 4.3).

### Karcinom reprodukčních orgánů

#### *Karcinom děložního čípku*

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro rakovinu děložního hrdla je přetrvávající infekce lidským papilomavirem.

Některé studie svědčí o možné spojitosti užívání CHC s rizikem intraepiteliálních nádorů nebo invazivní rakoviny děložního čípku v určité populaci žen. Stále však přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny rozdíly v sexuální chování a dalšími faktory. V případě nenormálního genitálního krvácení neznámého původu, je třeba využít adekvátní diagnostické metody ke zjištění jeho příčiny.

#### *Rakovina prsu*

Metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokazuje mírně zvýšené relativní riziko (1,24) diagnostikované rakoviny prsu u žen, užívajících CHC v porovnání s těmi, které ji nikdy neužívaly. Zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení užívání CHC. Tyto studie neposkytují průkaz příčiny. Pozorované zvýšení rizika diagnostikované rakoviny prsu může být důsledkem časnějšího odhalení rakoviny prsu u uživatelů CHC (protože jsou pravidelněji klinicky sledovány), nebo důsledkem užívání CHC, nebo důsledkem obou kombinací. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, převýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly CHC je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje rakoviny prsu. U uživatelů perorální antikoncepce je diagnostikovaná rakovina prsu klinicky méně rozvinutá než u žen, které nikdy perorální antikoncepci neužívaly.

### Jaterní neoplazie/Jaterní onemocnění

Užívání CHC je spojeno ve velmi vzácných případech s jaterním adenomem a v extrémně vzácných případech s hepatocelulárním karcinomem. Riziko se zvyšuje s délkou užívání CHC. Ruptura adenomu jater může skončit smrtí v důsledku intraabdominální hemoragie.

U pacientek s cholestázou v důsledku užívání CHC v anamnéze nebo u žen, které měly cholestázu v těhotenství, je rozvoj těchto stavů při užívání CHC pravděpodobnější. Jestliže tyto pacientky užívají CHC, mají být pozorně sledovány, a pokud se stavy vrátí, je třeba užívání CHC ukončit.

Po podávání CHC bylo hlášeno hepatocelulární poškození. Časté odhalení hepatocelulárního poškození, vyvolaného lékem, a vysazení léku může snížit závažnost hepatotoxicity. Je-li diagnostikováno hepatocelulární poškození, pacientky by měly ukončit užívání CHC, začít používat některou formu nehormonální antikoncepce a poradit se s lékařem.

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vynutit přerušit užívání CHC dokud se funkce jater nevrátí k normálu.

### Migréna/bolest hlavy

Nástup nebo exacerbace migrény nebo rozvoj bolesti hlavy s novými příznaky, které se opakují, přetrvávají, nebo jsou závažné, vyžadují přerušování užívání CHC a vyšetření příčiny.

Ženy s migrénou (zvláště spojenou s aurou), které užívají CHC, mají zvýšené riziko iktu (viz také bod 4.3).

Imunitní

*Angioedém*

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

## **Upozornění**

### Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem HARMONET by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku HARMONET v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Obdobné lékařské vyšetření se má periodicky opakovat po celou dobu užívání CHC.

### Účinek na hladiny cukrů a lipidů

U uživatelek perorální antikoncepce byla pozorována glukózová intolerance. Pacientky s diabetem nebo s poruchou glukózové tolerance, které užívají CHC, mají být pečlivě monitorovány (viz bod 4.3). Malý podíl žen má nežádoucí změny hladin tuků při užívání CHC. U žen s nezvládnutelnou dyslipidemií by se mělo uvažovat o nehormonální antikoncepci. U malého počtu uživatelek CHC se může rozvinout perzistentní hypertriglyceridemie. Zvýšení hladiny triglyceridů v krvi může vést k pankreatitidě a dalším komplikacím.

Estrogény zvyšují sérové hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL cholesterol), zatímco u řady progestinů bylo zjištěno snížení hladiny HDL cholesterolu. Některé progestiny mohou zvyšovat hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) a mohou ztížit zvládnutí hyperlipidemie. Výsledný účinek CHC závisí na vyváženosti dávek estrogenu a progestinu a na typu a celkovém množství progestinů v kontraceptivu. Při výběru vhodného CHC je třeba brát v úvahu dávky obou hormonů.

Pokud se pacientky léčené na hyperlipidemii rozhodnou užívat CHC, je třeba je pečlivě sledovat.

### Genitální krvácení

U některých žen se v době užívání tablet bez léčivé látky nemusí dostavit krvácení z hormonálního spádu. Pokud nebyl CHC správně užíván předtím, než došlo k prvnímu vynechání krvácení z hormonálního spádu, nebo pokud se nedostaví krvácení z hormonálního spádu 2× za sebou, je třeba ihned přerušit užívání a až do vyloučení možného otěhotnění používat náhradní nehormonální metodu antikoncepce.

U žen, užívajících CHC, se může objevit krvácení z průniku/špinění, a to zvláště v průběhu prvních 3 měsíců užívání. Jestliže tyto stavy přetrvávají nebo se opakují, je třeba uvažovat o nehormonální příčině a využít k tomu přiměřené diagnostické metody. Po vyloučení patologických jevů je možno pokračovat v užívání CHC, nebo zvážit užívání jiného přípravku.

U některých žen se po přerušení užívání může objevit amenorea (někdy s anovulací) nebo oligomenorea, zvláště pokud se tyto stavy objevovaly již před užíváním přípravku.

#### Deprese

Uživatelky CHC s depresí v anamnéze mají být pečlivě sledovány, a pokud se deprese vrátí a má těžký průběh, je třeba užívání přípravku přerušit. Ženy, které se v průběhu užívání CHC stávají signifikantně depresivními, mají přerušit užívání a používat alternativní metodu antikoncepce a pozorovat, zda příznaky mají příčinnou souvislost s užíváním antikoncepce.

#### Ostatní

Průjem a zvracení mohou redukovat absorpci léčivých látek, což může vést ke snížení jejich koncentrací v séru (viz také bod 4.2 a 4.5).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost CHC byla stanovena u žen v reprodukčním věku. Použití těchto přípravků před menarče není indikováno.

#### Geriatrická populace

Užívání CHC není indikováno u žen po menopauze.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakce ethinylestradiolu s některými látkami mohou vést ke snížení nebo zvýšení hladin ethinylestradiolu v séru.

Snížené hladiny ethinylestradiolu v séru mohou být příčinou zvýšené incidence krvácení z průniku a menstruačních nepravidelností a mohou snižovat účinnost CHC.

V průběhu současného užívání přípravků s obsahem ethinylestradiolu a látek, které mohou vést ke snížení jeho hladin v séru, se doporučuje současně s pravidelným užíváním CHC používat ještě náhradní nehormonální antikoncepční metodu. V případě prodlouženého užívání těchto léků nelze takové užívání CHC považovat za primární antikoncepční metodu.

Ještě nejméně 7 dalších dní po ukončení užívání látek, které mohou vést ke snížení hladin ethinylestradiolu v séru, se doporučuje používat nějakou náhradní nehormonální antikoncepční metodu. Další používání náhradní nehormonální antikoncepční metody je žádoucí po ukončení užívání látek, které vedly k indukci jaterních mikrosomálních enzymů, což vedlo ke snížení hladin ethinylestradiolu v séru. V závislosti na dávce, délce užívání a na míře eliminace induktora trvá někdy až několik týdnů, než indukce enzymů úplně přestane.

Příklad látek, které mohou snižovat hladinu ethinylestradiolu v séru:

- všechny látky snižující dobu průchodu gastrointestinálním traktem, a tím i absorpci (např. laxativa),
- látky indukující jaterní mikrosomální enzymy, např. rifampicin, rifabutin, barbituráty, primidon, fenylobutazon, fenytoin, dexametazon, griseofulvin, topiramát, některé inhibitory proteáz, modafinil,
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) a ritonavir\* (možná indukci jaterních mikrosomálních enzymů).

Příklad látek, které mohou zvyšovat hladiny ethinylestradiolu v séru:

- atorvastatin,
- kompetitivní inhibitory sulfationu ve stěně GIT, např. askorbová kyselina (vitamin C) a paracetamol (acetaminophen),
- látky, inhibující isoenzymy cytochromu P 450 3A4, např. indinavir, flukonazol a troleandomycin.

Troleandomycin při současném užívání s CHC může zvyšovat riziko intrahepatální cholestázy.

Ethinylestradiol může spolupůsobit na metabolizaci jiných léčiv inhibicí jaterních mikrosomálních enzymů, nebo indukci konjugace léčiv v játrech, především glukuronidace. Podle toho mohou být plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšené (např. cyklosporin, teofylin, kortikosteroidy), nebo snižené (např. lamotrigin).

U pacientů léčených flunarizinem, při užívání CHC bylo zaznamenáno zvýšení rizika galaktorey.

Při předepisování léků, které se mají užívat současně, je třeba konzultovat dostupné informace, aby se předešlo potenciálním interakcím.

*\*Ačkoliv ritonavir je inhibítozem cytochromu P450 3A4, léčba ritonavirem ukázala snížení hladin ethinylestradiolu v séru. Viz výše.*

#### *Farmakodynamické interakce*

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku HARMONET před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek HARMONET je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

#### **Interference s laboratorními testy a jinými diagnostickými testy**

Užívání CHC může způsobit určité fyziologické změny, které se mohou promítnout do výsledků některých laboratorních testů, včetně:

- biochemických parametrů jaterních funkcí (včetně snížení bilirubinu a alkalické fosfatázy), funkcí štítné žlázy (zvýšený celkový T3 a T4 v důsledku zvýšení TBG, snížení volného T3), funkcí nadledvin (zvýšená hladina kortizolu v plazmě, zvýšení kortizolu vázícího globulin, snížení dehydroepiandrosteron sulfátu, (DHEAS), a funkcí ledvin (zvýšená hladina kreatininu a zvýšení clearance kreatininu),
- plazmatických hladin transportních bílkovin, jako jsou kortikosteroidy vázící globuliny a lipidy/lipoproteinové frakce,
- parametrů metabolismu cukrů,
- parametrů koagulace a fibrinolýzy,
- pokles hladiny folátů v séru.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Těhotenství**

Před zahájením užívání přípravku HARMONET je třeba vyloučit těhotenství. Pokud dojde k početí v průběhu užívání CHC, přípravek se musí okamžitě přestat užívat. Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že estrogen a progestin obsažený v CHC poškodí vyvíjející se dítě v případě nechtěného početí během užívání CHC. Viz bod 4.3.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku HARMONET (viz bod 4.2 a 4.4).

##### **Kojení**

V mléce kojících matek byla identifikována malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo metabolitů a u kojených dětí bylo pozorováno několik nežádoucích účinků, např. žloutenka a zvětšení prsů. CHC mohou ovlivnit kojení tak, že může snížit produkci a změnit složení mateřského mléka.



Vzácné: Nesnášenlivost kontaktních čoček  
Velmi vzácné: Neuritida optiku\*\*, trombóza cév sítnice

### **Srdeční poruchy**

Méně časté: Zvýšení krevního tlaku

### **Cévní poruchy**

Vzácné: Žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)  
Velmi vzácné: Zhoršení křečových žil

### **Gastrointestinální poruchy**

Časté: Nauzea, zvracení, bolest břicha  
Méně časté: Křeče břicha; nadýmání  
Velmi vzácné: Pankreatitis, ischemická kolitida  
Není známo: Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Vzácné: Cholestatická žloutenka  
Velmi vzácné: Onemocnění žlučníku, včetně cholelitiázy\*\*\*  
Není známo: Hepatocelulární poškození (např. hepatitida, porucha funkce jater)

### **Poruchy kůže a podkožní tkáň**

Časté: Akné  
Méně časté: Exantém; chloasma (melasma), která může přetrvávat; hirsutismus, alopecie  
Vzácné: Erythema nodosum  
Velmi vzácné: Erythema multiforme

### **Poruchy ledvin a močových cest**

Velmi vzácné: Hemolyticko-uremický syndrom

### **Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu**

Velmi časté: Krvácení z průniku/špinění  
Časté: Bolest prsů; citlivost prsů; zvětšení prsů; výtok; dysmenorea, změna menstruačního krvácení; změna ektropia děložního čípku a sekrece; amenorea

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Velmi časté: Zadržování tekutin/edém

- \* Užívání CHC může snížit hladiny folátů v séru. To může být klinicky významné, pokud žena otěhotní krátce po vysazení CHC.
- \*\* Zánět očního nervu může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí.
- \*\*\* CHC může zhoršit existující poruchy žlučníku a může urychlit rozvoj těchto nemocí u žen, které byly předtím bez příznaků.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 4.9 Předávkování

Příznaky předávkování perorální antikoncepce u dospělých a dětí mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, citlivost a bolestivost prsů, závratě, bolesti břicha, ospalost/únavu; u žen se může objevit krvácení z hormonálního spádu. Neexistuje specifické antidotum a další léčení, je-li nezbytné, se řídí příznaky.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, hormonální antikoncepce pro systémové použití, progestiny a estrogenery, fixní kombinace.  
ATC kód: G03AA10.

#### Mechanismus účinku

Přípravek HARMONET je kombinovaná perorální antikoncepce (CHC) obsahující ethinylestradiol (EE) a gestoden. Bylo prokázáno, že CHC snižuje sekreci gonadotropinu, čímž dochází k potlačení ovariální aktivity. Výsledný antikoncepční účinek je založen na různých mechanismech, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace.

Pokud se CHC užívají důsledně a správně, pravděpodobné selhání je 0,1 % ročně, ale míra selhání během obvyklého použití je 5 % ročně pro všechny druhy perorální antikoncepce. Účinnost většiny metod antikoncepce závisí na spolehlivosti, s níž jsou používány. Selhání je pravděpodobnější, jestliže se vynechá užití tablet.

Následující nekontraktivní zdravotní přínosy jsou podloženy epidemiologickými studiemi rozsáhlého užívání CHC, obsahující vyšší dávky než 35 µg ethinylestradiolu nebo 50 µg mestranolu.

#### Účinky na menstruaci:

- Pravidelnější menstruační cyklus
- Snížení ztrát krve a snížení výskytu anémie z nedostatku železa
- Snížený výskyt dysmenorey

#### Účinky spojené s inhibicí ovulace:

- Snížení incidence funkčních ovariálních cyst
- Snížení incidence ektopických těhotenství

#### Další nekontraktivní zdravotní přínosy:

- Snížení incidence fibroadenomů a fibrocystických změn prsu
- Snížení incidence akutních zánětlivých onemocnění pánevních orgánů
- Snížení incidence rakoviny endometria
- Snížení incidence rakoviny ovarií

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

##### Gestoden

#### Absorpce:

Gestoden se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu.

Po perorální aplikaci dochází k minimální metabolické přeměně při prvním průchodu játry a látka má téměř úplnou biologickou dostupnost (99 %). Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální koncentrace v séru do 1 hodiny.

#### Distribuce:

V séru se gestoden primárně váže (50-70 %) na proteiny (SHBG) a v menší míře na albumin. Pouze minimální podíl gestodenu (1-2 %) je v plazmě přítomen ve formě volné látky. Ta má obzvláště vysokou afinitu ke specifické vazbě na SHBG. Po opakovaném podání je možno v plasmě pozorovat akumulaci gestodenu. Ustáleného stavu látky se dosahuje ve druhé polovině léčebného cyklu.

#### Metabolismus:

Gestoden je úplně metabolizován redukcí 3-keto skupiny a  $\Delta$ -4 dvojně vazby a postupnou hydroxylací. Přítomnost gestodenu neměla žádný signifikantní účinek na kinetiku ethinylestradiolu při současném podání gestodenu s ethinylestradiolem.

#### Eliminace:

Sérové hladiny gestodenu se snižují ve dvou fázích. Po opakovaném perorálním podání přípravku HARMONET se zvyšuje celkový poločas gestodenu na 20-28 hodin. Metabolity gestodenu jsou vyloučeny z velké míry močí a dále stolicí.

### **Ethinylestradiol**

#### Absorpce:

Ethinylestradiol se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. V důsledku výrazného first-pass metabolismu jeho průměrná biologická dostupnost je asi 40–60 % a značně závisí na interindividuální variabilitě. Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální sérové koncentrace do 1-2 hodin.

#### Distribuce:

Ethinylestradiol se silně váže na sérový albumin (98 %), a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Po opakované perorální dávce se zvyšuje plasmatická koncentrace ethinylestradiolu asi o 25-50 %, ustáleného stavu se dosahuje v průběhu druhé poloviny léčebného cyklu.

#### Metabolismus:

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci a prochází enterohepatickým oběhem. Je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací enzymy cytochromu P450 za vzniku celé řady hydroxyl- a methylderivátů, které jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou.

#### Eliminace:

Celkový poločas eliminace ethinylestradiolu v ustáleném stavu je přibližně 16-18 hodin. Dispoziční křivka ukazuje snižování sérových hladin ve dvou fázích. Metabolity jsou vyloučeny z velké míry stolicí a dále močí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Toxikologické studie na zvířatech vyhodnocující možný dopad užívání přípravku na lidi byly provedeny nejdříve pro oba komponenty přípravku, ethinylestradiol a gestoden a pak pro jejich kombinaci.

Nebyly prokázány žádné účinky, které by ukazovaly na neočekávané riziko pro lidi během systémové toleranční studie po opakovaném podávání.

Studie akutní toxicity neprokázaly riziko akutního nepříznivého efektu v případech náhodného užití mnohonásobné denní dávky.

Toxikologické studie sledující možnou tumorogenní aktivitu dlouhodobých, opakovaných dávek, neprokázaly tumorogenní potenciál v případě terapeutického užití přípravku u lidí. Nicméně je třeba mít na mysli, že pohlavní steroidy mohou zvýšit růst určitých tkání a nádorů závislých na těchto hormonech.

Studie embryotoxicity a teratogenity ethinylestradiolu a vyhodnocení efektu dané kombinace na fertilitu živočišných rodičů, fetální vývoj, laktaci a rozmnožování potomků neukázaly na nebezpečí nežádoucích účinků na lidi při doporučeném podávání přípravku. V případě náhodného užití přípravku po otěhotnění je indikováno okamžité ukončení léčby.

Studie *in vitro* a *in vivo* prováděné s ethinylestradiolem a gestodennem neukazují na mutagenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon K-25

Magnesium-stearát

*Potah tablety:*

Sacharosa

Povidon K-90

Makrogol 6000

Uhličitan vápenatý

Mastek

Montanglykolový vosk

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC/Al blistr, krabička. Blistry jsou uloženy v zataveném hliníkovém sáčku s vysoušedlem silikagel.

Každý blistr obsahuje 21 bílých obalených tablet. Součástí balení je volně vložená kartička s českými zkratkami názvů dnů v týdnu.

### **Velikost balení**

Přípravek HARMONET se vyrábí v balení s 3×21 obalenými tabletami.

### **Upozornění:**

Text na blistru je v portugalštině.  
Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

##### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugalsko

##### **Souběžný dovozce**

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1– Nové Město, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/058/99-C/PI/017/25

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 2. 2026

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 2. 2026