SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Harmonet 0,075 mg/0,020 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,075 mg gestodeen en 0,020 mg ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect : lactose en sacharose (elke tablet bevat 37,505 mg lactosemonohydraat en 19,66 mg sacharose, zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale hormonale contraceptie

Bij de beslissing om Harmonet voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Harmonet zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Start niet met Harmonet of blijf Harmonet niet gebruiken bij zwangerschap of bij een vermoeden van zwangerschap.

Dosering

Hoe Harmonet innemen
De tabletten moeten worden ingenomen in de op de blister aangegeven volgorde, dagelijks om ongeveer hetzelfde uur, gedurende 21 opeenvolgende dagen, met een pilvrije periode van 7 dagen tussen elke blister. Doorgaans begint een dervingsbloeding 2 tot 3 dagen na de inname van de laatste tablet. Deze kan aanhouden na aan de volgende blister te zijn begonnen.

Hoe starten met Harmonet
Geen hormonale contraceptie gedurende de vorige maand
De gebruikster moet Harmonet beginnen in te nemen op de eerste dag van de menstruatiecyclus (d.w.z. de eerste dag van de regels).
Beginnen met Harmonet tussen de 2de en de 7de dag van de menstruatiecyclus is toegestaan; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode (condoom, spermadodend middel…) is aanbevolen gedurende de eerste 7 dagen van de inname van Harmonet.

In opvolging van een ander oraal hormonaal combinatiecontraceptivum (HCC)
Het gebruik van Harmonet moet beginnen op de dag die volgt op de inname van de laatste actieve tablet van het vorige oraal HCC maar, ten laatste, de dag na de gebruikelijke pilvrije periode of de laatste inactieve tablet van het vorige oraal HCC.

In opvolging van een progestatief contraceptivum (pil, prikpil, spiraaltje, implantaat)
De gebruikster kan op eender welke dag met de inname van een progestatieve pil (minipil) stoppen; het gebruik van Harmonet moet de volgende dag aanvatten. Het gebruik van Harmonet moet aanvatten op de dag van de verwijdering van het implantaat of het spiraaltje. Het gebruik van Harmonet gebeurt op de voorziene dag voor de volgende prikpil.
In ieder geval wordt de gebruikster aanbevolen een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende de eerste 7 dagen van de inname van Harmonet.

Na een zwangerschapsonderbreking tijdens het eerste trimester
De gebruikster mag onmiddellijk starten met Harmonet. In dat geval is geen bijkomende contraceptiemethode nodig.

Postpartum
Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (zie rubriek 4.4 - Risicofactoren voor VTE).
Harmonet mag slechts opgestart worden vanaf de 28ste dag na een bevalling (voor de gebruiksters die er voor kiezen om geen borstvoeding te geven) of na een zwangerschapsonderbreking tijdens het tweede trimester. Het is aanbevolen een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende de eerste 7 dagen van de inname van Harmonet. Zwangerschap moet worden uitgesloten indien seksuele betrekkingen hebben plaatsgevonden vóór het instellen van Harmonet; anders moet de vrouw wachten tot haar volgende menstruatiecyclus om met Harmonet te starten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Wat doen in geval tabletten vergeten werden
De contraceptieve bescherming kan verminderd zijn indien tabletten Harmonet vergeten werden. Dit is in het bijzonder het geval indien deze vergetelheid de tussentijd tussen de laatste tablet van de lopende blister en de eerste tablet van de volgende blister verlengt.

- Indien het vergeten van een tablet wordt vastgesteld **binnen de 12 uren** volgend op het gebruikelijke uur van inname, onmiddellijk de vergeten tablet innemen en de behandeling voortzetten met inname van de volgende tablet op het gebruikelijke uur.

- Indien het vergeten van een tablet wordt vastgesteld **meer dan 12 uren** na het gebruikelijke uur van inname of indien meer dan één tablet vergeten werd, is de contraceptieve bescherming niet langer verzekerd.

- Onmiddellijk de vergeten tablet innemen; dit kan resulteren in de inname van twee tabletten op dezelfde dag. De behandeling voortzetten met inname van de volgende tablet op het gebruikelijke uur en tegelijk een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende de volgende 7 dagen.

- Indien deze 7 dagen durende veiligheidsperiode met voorbehoedsmiddel zich uitstrekt tot voorbij de laatste tablet van de lopende blister, moet de pilvrije periode overgeslagen worden en moet onmiddellijk met de volgende blister begonnen worden na inname van de laatste tablet van de aangebroken blister. Een pilvrije periode tussen 2 blisters is niet toegestaan. Dit voorkomt een te lange periode zonder pilinname en vermindert het risico van een ongewilde ovulatie. Vermoedelijk zal geen dervingbloeding optreden vóór het einde van de nieuwe blister. De gebruikster kan echter wel *spotting* of tussenbloedingen vertonen.

- Indien zich geen dervingbloeding voordoet op het einde van de nieuwe blister, moet een eventuele zwangerschap uitgesloten worden alvorens een nieuwe blister aan te vatten.

Wat doen in geval van braken en/of diarree
Indien zich braken of diarree voordoet binnen de 4 uur na inname van een tablet, kan de absorptie van de tabletten verminderd zijn. In dergelijke gevallen moeten de instructies over het vergeten van tabletten opgevolgd worden (cfr vergeten vastgesteld binnen de 12 uren) en moet de gebruikster een tablet van een reserveblister innemen. Indien de gebruikster geen reserveblister meer heeft, moet een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode gebruikt worden gedurende de rest van de cyclus. De tabletten van de begonnen blister moeten verder ingenomen worden om een voortijdige dervingbloeding te voorkomen. Andere mechanische contraceptiemethoden (zoals condoom, spermadodend middel…) moeten overwogen worden indien verwacht wordt dat de gastro-intestinale stoornissen zullen aanhouden.

Pediatrische patiënten

De doeltreffendheid en de veiligheid van orale HCC's zijn aangetoond bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
Deze producten mogen niet worden gebruikt vóór de eerste regels.

Geriatrische patiënten
Orale HCC's zijn niet geïndiceerd bij postmenopauzale vrouwen.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen zich voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van Harmonet, moet Harmonet onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen (micro- of macro-angiopathie)
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie
- Coronaire ziekte;
- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
- Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4);
- Trombogene valvulopathie;
- Trombogene hartritmestoornissen;
- Vermoeden of aanwezigheid van borstcarcinoom;
- Vermoeden of aanwezigheid van oestrogeenafhankelijke tumoren (endometrium,...);
- Leveradenoom of -carcinoom;
- Ernstig leverlijden tot normalisatie van de leverfunctie;
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen;
- Vermoeden of aanwezigheid van zwangerschap;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.

Harmonet is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, of geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Harmonet geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Harmonet moet worden gestaakt.

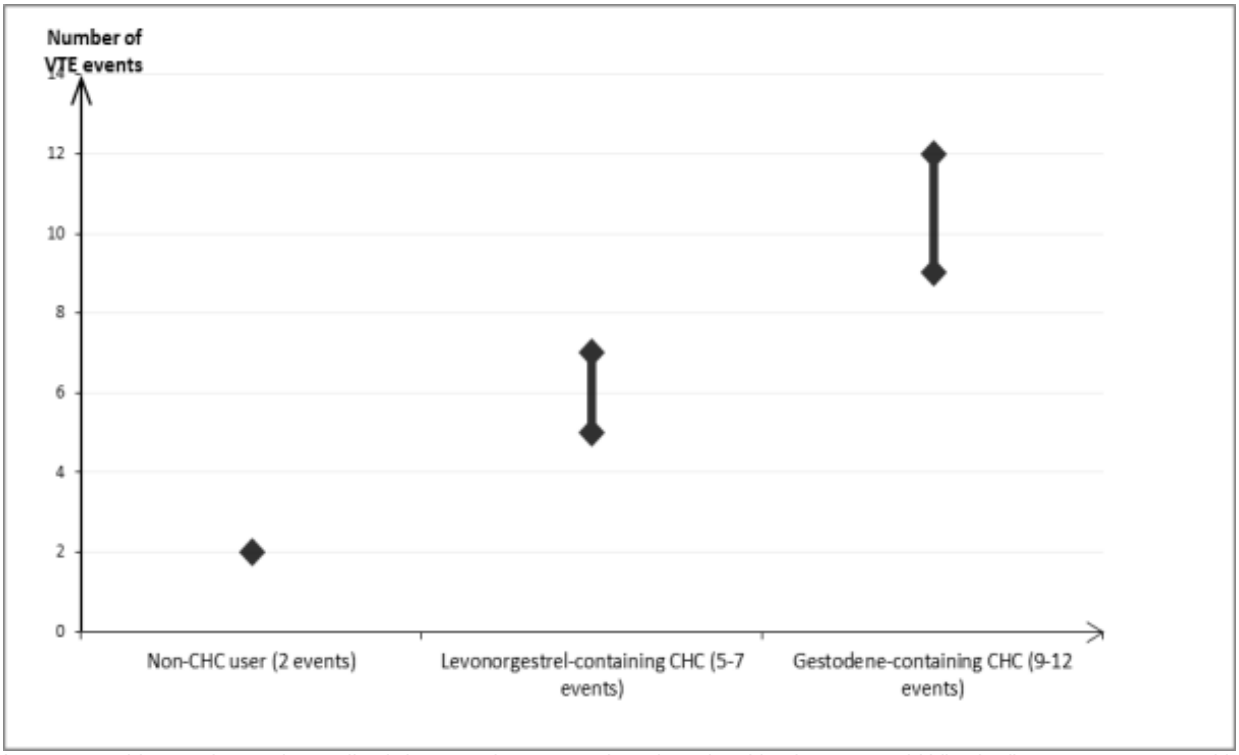
Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Harmonet, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Harmonet, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico van VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Naar schatting[1] zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een gestodeenbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6[2] vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling. VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën. Voor informatie over vaattrombosen van de retina, zie paragraaf “Oogletsels”.

Risicofactoren voor VTE
Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Harmonet is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Harmonet niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium. Harmonet mag pas vanaf de 28ste dag na de bevalling (voor gebruiksters die geen borstvoeding geven) of na een zwangerschapsonderbreking tijdens het tweede trimester worden gestart (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.
De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).
Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.
Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Harmonet is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus, coronaropathie

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Gynaecologische kankers
De gepubliceerde gegevens zijn niet van dien aard dat ze het gebruik van orale contraceptiva, waarvan de voordelen groter blijken dan de risico's, in vraag stellen. Toch moeten alle vrouwen die dit type bereidingen gebruiken onder zorgvuldig medisch toezicht blijven. In geval van onverwachte vaginale bloedingen moeten de noodzakelijk diagnostische maatregelen getroffen worden om een zwangerschap, een kwaadaardige tumor of andere mogelijke oorzaken uit te sluiten.

Borstkanker
Er zijn risicofactoren bepaald voor de ontwikkeling van borstkanker, waaronder hoge leeftijd, familiale voorgeschiedenis, obesitas, kinderloosheid, een eerste voldragen zwangerschap op latere leeftijd.
Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies meldde een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) van diagnose van borstkanker bij vrouwen die orale HCC's gebruiken (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 347: 1713-1727, 1996). Het waargenomen risico vermindert en verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaren die volgen op de stopzetting van het orale HCC. Aangezien borstkanker weinig voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de waargenomen toename van dit aantal borstkankers bij gebruiksters van orale HCC's (ongeacht het langdurige of recente gebruiksters zijn) echter gering in vergelijking met het globale risico voor borstkanker tijdens het leven van elke vrouw. Toch moeten vrouwen met borstnoduli, fibrokystische ziekte of abnormale mammografiebeelden bijzonder aandachtig opgevolgd worden.

Baarmoederkanker
De belangrijkste risicofactor voor baarmoederkanker is de aanwezigheid van het humane papillomavirus (HPV).
Bepaalde studies lijken aan te tonen dat langdurig gebruik van oestroprogestatieve contraceptie gepaard kan gaan met een hoger risico van intra-epitheliale of invasieve cervixkanker bij sommige vrouwen. De precieze oorzaak van deze vaststellingen staat echter nog niet vast en het seksuele gedrag of andere factoren, zoals de betrokkenheid van humaan papillomavirus (HPV), zouden een verklaring kunnen bieden voor deze waarnemingen.
In geval van niet-gediagnosticeerde genitale bloedingen zijn adequate diagnosemaatregelen geïndiceerd.

Levertumoren en -aandoeningen
In zeer zeldzame gevallen werden bij gebruiksters van orale HCC's goedaardige levertumoren gemeld, zoals leveradenoom, en in nog zeldzamere gevallen werden kwaadaardige levertumoren gemeld, zoals hepatocellulair carcinoom. Het risico op het ontwikkelen van een tumor verhoogt met de behandelingsduur. In geïsoleerde gevallen leidden deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen.

Vrouwen met antecedenten van cholestase geassocieerd aan de inname van orale HCC's of die cholestase ontwikkelen tijdens de zwangerschap, hebben een grotere kans om cholestase te ontwikkelen tijdens de inname van orale HCC's. Deze vrouwelijke patiënten moeten van nabij worden opgevolgd en wanneer cholestase optreedt, moet de behandeling met orale HCC's worden gestaakt.

Leveraandoeningen werden gemeld tijdens het gebruik van orale HCC's. Een vroege diagnose van een leveraandoening gerelateerd aan het gebruik van het geneesmiddel kan de ernst van de hepatotoxiciteit verminderen op het moment dat het geneesmiddel gestopt wordt. Als de leveraandoening wordt vastgesteld, dient de patiënte de inname van het oraal HCC te staken en een niet-hormonale contraceptie te gebruiken en dient zij haar arts te raadplegen.
Bij acute of chronische wijziging van de leverfunctie moet de contraceptieve behandeling worden gestaakt tot herstel van de leverfunctie.

Hoofdpijn en migraine
Het optreden of het verergeren van migraine of het ontstaan van een nieuw type, weerkerende, aanhoudende of ernstige hoofdpijn vereist onmiddellijke stopzetting van de behandeling en zoeken van de oorzaak. Gebruiksters met migraine (in het bijzonder migraine met aura) tijdens behandeling met orale HCC's kunnen een verhoogd risico van cerebrovasculair accident vertonen (zie rubriek 4.3).

Oogletsels
Gebruik van orale HCC's ging samen met gevallen van vasculaire trombose van de retina, die soms een gedeeltelijke of volledige blindheid kan veroorzaken. Gebruik van orale HCC's moet onmiddellijk onderbroken worden indien zich één van de volgende verschijnselen voordoet:

- pijnloos wazig zien
- onverklaard, geleidelijk of plots, partieel of volledig gezichtsverlies;
- proptose of diplopie;
- papiloedeem;
- tekenen van vasculaire letsels van de retina of neuritis optica.

In deze gevallen moeten de noodzakelijke diagnostische en therapeutische maatregelen worden genomen.

Hypertensie
Bij enkele -gebruiksters van orale HCC's werd een bloeddrukstijging gemeld. Bij vrouwen met hypertensie, met een voorgeschiedenis van hypertensie of met secundaire hypertensie (met inbegrip van bepaalde nieraandoeningen) moet een andere contraceptiemethode aangewend worden. Indien bij deze vrouwen een oraal HCC gebruikt wordt, moeten ze zorgvuldig medisch opgevolgd worden en moet het gebruik van het contraceptivum gestopt worden in geval van aanzienlijke bloeddrukstijging.

Orale HCC's zijn tegenaangewezen bij patiënten met niet-gecontroleerde arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

Genitale bloedingen of uitblijven van de regels
Bij sommige vrouwen kan een dervingsbloeding uitblijven tijdens de pilvrije periode. Indien het oraal HCC gedurende de periode voor de eerste uitgebleven dervingsbloeding niet werd ingenomen volgens de aanwijzingen, of indien twee dervingsbloedingen uitblijven, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat de inname van het oraal HCC wordt voortgezet en is een niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen in afwachting van uitsluiting van een zwangerschap.

Soms komen metrorragie en/of tussenbloedingen ("spotting") voor, voornamelijk tijdens de eerste 3 maanden van inname van de tabletten. Daarom dient vóór een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli geen evaluatie te gebeuren van elke onregelmatige bloeding.
Indien de metrorragie en/of spotting aanhoudt, met onregelmatige tussentijden weerkeert gedurende meerdere opeenvolgende cycli of voor de eerste keer optreedt na verlengd gebruik van Harmonet, moet een mogelijke organische oorzaak uitgesloten worden. De gepaste diagnostische maatregelen moeten genomen worden om een zwangerschap of tumor uit te sluiten.

Van zodra een pathologische oorsprong uitgesloten werd, kan verder gebruik van Harmonet of overschakeling op een ander hormonaal contraceptivum het probleem van metrorragie oplossen. Omwille van het toegenomen risico van trombo-embolie zal overschakeling op een pil met een hoger oestrogeengehalte enkel met veel voorzichtigheid overwogen worden.

Bepaalde vrouwen kunnen oligomenorree of amenorree (eventueel in combinatie met anovulatie) vertonen na stopzetting van orale contraceptiva, in het bijzonder indien deze problemen reeds vóór het begin van de behandeling aanwezig waren. Deze verschijnselen verdwijnen doorgaans vanzelf. Indien ze aanhouden, kan het noodzakelijk zijn een eventuele aandoening van de epifyse op te sporen.

Depressie
Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Vrouwen met antecedenten van depressie moeten zorgvuldig worden gevolgd. Als zich tijdens het gebruik van Harmonet een ernstige depressie voordoet, moet de behandeling worden stopgezet en een andere contraceptiemethode opgestart worden om een oorzakelijk verband met Harmonet te bepalen.

Immuniteit
Angio-oedeem
Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

Glucose- en lipidenmetabolisme

Er werd glucose-intolerantie gemeld bij gebruiksters van orale HCC's. Gebruiksters van orale HCC's met glucose-intolerantie of diabetes mellitus moeten van nabij opgevolgd worden.

Vrouwen op orale contraceptiva die behandeld worden omwille van hyperlipidemie (hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie) moeten van nabij opgevolgd worden. Bij een kleine groep vrouwelijke patiënten kunnen lipidemiewijzigingen optreden. In geval van niet-gecontroleerde dyslipidemie, is een bijkomende niet-hormonale mechanische contraceptiemethode aanbevolen. Bij een kleine groep patiënten kan aanhoudende hypertriglyceridemie optreden en verantwoordelijk zijn voor pancreatitis of andere complicaties. Indien de hypertriglyceridemie niet kan gecontroleerd worden, moet een niet-hormonale contraceptiemethode overwogen worden.

Andere waarschuwingen
Behandeling met Harmonet moet onmiddellijk gestopt worden in aanwezigheid van de volgende omstandigheden:

- acute gehoorstoornissen of andere zintuiglijke stoornissen;
- vanaf de eerste symptomen van tromboflebitis of trombo-embolie;
- optreden van cholestatische icterus, anicterische hepatitis of veralgemeende pruritus;
- toegenomen aantal epilepsieaanvallen.

Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan gebruiksters:

- met **benigne borsttumoren**;
- met **uterusdystrofie** (hyperplasie, fibroom);
- met **hyperprolactinemie** met of zonder galactorree;
- met een voorgeschiedenis van, of met een aandoening die, gekend is omwille van een mogelijk verband met, of toename tijdens, de zwangerschap of gebruik van orale HCC's: **epilepsie, otosclerose, astma, varices, herpes gestationis, galstenen, lupus erythematodes disseminatus, gestoorde lever-, hart- of nierfunctie, chorea, hemolytisch uremisch syndroom.**

Bij falen van de contraceptie kan zich zowel een **ectopische** als een **intra-uteriene zwangerschap** voordoen.

In geval zich **chloasma/melasme** voordoen tijdens de zwangerschap of tijdens gebruik van orale HCC's, is het aanbevolen om blootstelling aan de zon te vermijden.

Diarree en **braken** kunnen de darmresorptie van orale HCC's verminderen (zie rubriek 4.2).

Gebruik van orale contraceptiva kan het normale **tryptofaanmetabolisme** verstoren, wat op zijn beurt een relatief pyridoxinetekort kan veroorzaken. De klinische betekenis van dit effect is echter nog niet gekend.

Het **folaatgehalte** in het serum kan dalen door gebruik van orale HCC's. Gebruiksters die zwanger worden korte tijd na het stopzetten van een behandeling met orale contraceptiva, lopen een toegenomen risico van tekort aan folaten, met de bijhorende verwikkelingen

Harmonet bevat lactose en sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat met Harmonet wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek (een onderzoek van de borsten, lever, ledematen en bekkenorganen met inbegrip van een cytologisch onderzoek van de baarmoederhals) worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Harmonet ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

Voor elke combinatie van oestrogenen/progestagenen moet de voorgeschreven behandeling gebeuren met de laagst mogelijke dosering oestrogenen/progestagenen die overeenstemt met een laag faalcijfer en in functie van de noden van de gebruikster.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen **hiv-infecties (aids)** en andere **seksueel overdraagbare aandoeningen**.

Laboratoriumonderzoeken
Het gebruik van HCC's kan bepaalde fysiologische veranderingen veroorzaken die kunnen worden weerspiegeld in de resultaten van bepaalde biologische tests, met name:

- biochemische parameters van de leverfunctie (inclusief daling van bilirubine en alkalinefosfatase), schildklierfunctie (totaal van T3 en T4 verhoogd, wat kan worden verklaard door de toename van TBG, verminderde binding van vrij T3 door hars), bijnierfunctie (verhoging van plasmacortisol, toename van "cortisol-binding globulin", daling van dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS), nierfunctie (verhoging van creatinine plasmaspiegels en creatinineklaring)
- plasmaspiegels van transporteiwitten zoals "corticosteroid-binding globulin" en lipiden-/lipoproteïnefracties
- parameters van het koolhydratenmetabolisme
- parameters van de bloedstolling en fibrinolyse
- daling van het folaatgehalte in het serum

Orale contraceptiva kunnen de oorzaak zijn van vals-positieve resultaten bij een evaluatie van de alkalische fosfatasenactiviteit in de neutrofielen voor een vroegtijdige diagnose van de zwangerschap.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De interacties tussen ethinylestradiol en andere stoffen kunnen aanleiding geven tot een daling of stijging van de serumconcentraties ethinylestradiol.

Daling van de serumconcentraties ethinylestradiol kan een toegenomen incidentie van tussenbloedingen en van menstruele onregelmatigheden veroorzaken en eventueel de doeltreffendheid van het oraal contraceptivum verminderen Bij gelijktijdige inname van stoffen die de serumspiegels van ethinylestradiol kunnen verminderen, is het aanbevolen om een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…). In geval van langdurig gebruik van deze stoffen kan beter een andere contraceptiemethode overwogen worden.

Na stopzetting van de stoffen die de serumconcentratie ethinylestradiol kunnen verminderen, is het aanbevolen een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende minstens 7 dagen. In geval van behandeling met leverenzyminductoren moeten deze maatregelen langer opgevolgd worden. Het kan namelijk meerdere weken duren alvorens de enzyminductie volledig verdwijnt, in functie van de toegediende dosis, de behandelingsduur en de eliminatiesnelheid van de enzyminducerende stof.

Tegenaangewezen combinatie
Er werd een interactie waargenomen tussen orale contraceptiva en **sint-janskruid** (Hypericum perforatum). Deze interactie is waarschijnlijk een gevolg van de inductie van bepaalde iso-enzymen van het cytochroom P450 door Hypericum perforatum. sint-janskruid (Hypericum perforatum) mag dan ook niet samen met orale contraceptiva worden gebruikt

Afgeraden combinaties
Daling van de serumspiegels van ethinylestradiol:

- Elke stof die de gastro-intestinale transittijd verkort;
- Enzyminductoren: anticonvulsiva (barbituraten, fenytoïne, primidon, carbamazepine, topiramaat, felbamaat), dexamethason, fenylbutazon, rifabutine, rifampicine, griseofulvine. Verminderde doeltreffendheid van het contraceptivum door een toegenomen levermetabolisme gedurende de behandeling en één cyclus na stopzetting van de behandeling;
- Ritonavir (vermoedelijk door inductie van leverenzymen);
- Modafinil: risico van verminderde doeltreffendheid van het contraceptivum gedurende de behandeling en één cyclus na stopzetting van de behandeling met modafinil.
- Waarschijnlijk ook oxcarbazepine en nevirapine

Stijging van de serumspiegels van ethinylestradiol:

- Atorvastatine
- Ascorbinezuur en paracetamol
- Stoffen die de iso-enzymen 3A4 van het cytochroom P450 remmen, zoals indinavir, fluconazol, voriconazol, troleandomycine (dat het risico van intrahepatische cholestase kan verhogen bij gelijktijdige toediening van orale HCC's), ketoconazol en intraconazol.

Andere
De behoefte aan orale antidiabetica of insuline kan wijzigen als gevolg van het effect van orale anticonceptiva op de glucosetolerantie.

Orale contraceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden door remming van de microsomale leverenzymen of door inductie van de leverbinding van de geneesmiddelen, in het bijzonder glucuronidatie of door andere mechanismen.
De weefsel- en plasmaconcentraties van deze bestanddelen kunnen dalen (bijv. lamotrigine, levothyroxine, valproaat) of stijgen (bijv. theofylline, ciclosporine, corticosteroïden, orale anticoagulantia), maar het klinisch belang hiervan is niet altijd duidelijk.

Bij patiënten die met flunarizine behandeld worden: risico van galactorree door toegenomen gevoeligheid van het borstweefsel voor prolactine onder flunarizine.

Het is best om de Samenvatting van de productkenmerken te raadplegen, zie rubriek "Interacties", voor alle gelijktijdig toegediende medicatie.

Farmacodynamische interacties
Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Harmonet overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Harmonet kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Alvorens een behandeling met contraceptiva in te stellen, moet zwangerschap uitgesloten worden.

Bij vermoeden van zwangerschap, moet het gebruik van orale contraceptiva onmiddellijk gestaakt worden.
Er is geen absoluut bewijs dat de oestrogenen en de progestagenen in orale HCC's schadelijk zijn voor de foetus wanneer de bevruchting toevallig plaatsvindt tijdens het gebruik van orale HCC's (zie rubriek 4.3).

In de klinische praktijk, in tegenstelling tot diëthylstilbestrol, sluiten de resultaten van talrijke epidemiologische studies momenteel een risico uit van aangeboren afwijkingen ten gevolge van oestrogenen die alleen of in combinatie worden toegediend in het begin van de zwangerschap. Bijgevolg kan zwangerschapsonderbreking niet gerechtvaardigd worden bij zwangerschapsdiagnose tijdens behandeling met oestroprogestativa.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Harmonet hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
Gebruik van Harmonet gedurende de periode van borstvoeding kan een afname van de melkproductie en een wijziging van de melksamenstelling veroorzaken. Er werden kleine hoeveelheden contraceptiehormonen en/of hun metabolieten gevonden in moedermelk en er werden bijwerkingen gemeld bij de zuigeling, met name geelzucht en borstzwelling. Het gebruik van orale HCC's is niet aanbevolen tot na het spenen. Indien de vrouw borstvoeding wil geven, moet een ander contraceptiemiddel voorgesteld worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Gebruik van orale HCC's gaat ook gepaard met een verhoogd risico van:

- intra-epitheliale cervixneoplasie en cervixkanker;
- diagnose van borstkanker.
- goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, hepatisch adenoom)

Zie ook rubriek 4.4.

De volgende bijwerkingen staan per frequentiegroep als volgt opgelijst:
Zeer vaak ≥1/10
Vaak ≥1/100, < 1/10
Soms ≥1/1 000, <1/100
Zelden ≥1/10 000, <1/1 000
Zeer zelden <1/10 000
Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen Vaak	 Vaginitis, waaronder vaginale candidiase

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Zeer zelden	 Hepatocellulair carcinoma
Immuunsysteemaandoeningen Zelden Zeer zelden Frequentie niet bekend	 Anafylactische en anafylactoïde reacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, ernstige stoornissen van de ademhaling en bloedsomloop Opstoot van lupus erythemathodes disseminatus Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Soms Zelden Zeer zelden	 Toegenomen of afgenomen eetlust Glucose-intolerantie Opstoot van porfyrie
Psychische stoornissen Vaak	 Wijzigingen van de stemming en de libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Zeer zelden	 Hoofdpijn, migraine Nervositas, vertigo Opstoot van chorea
Oogaandoeningen Zelden Zeer zelden	 Niet verdragen van contactlenzen Neuritis optica*
Bloedvataandoeningen Zelden Zeer zelden	 Veneuze trombo-embolie (VTE), arteriële trombo-embolie (ATE) Trombose in andere bloedvaten, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën Toegenomen varices
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak Soms Zeer zelden Frequentie niet bekend	 Nausea, braken, buikpijn Buikkrampen, opgeblazenheid Pancreatitis, ischemische colitis Inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
Lever- en galaandoeningen Zelden Zeer zelden Frequentie niet bekend	 Cholestatische icterus Galstenen, cholestase** Leveraandoening (bijv. hepatitis, abnormale leverfunctie)
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Soms Zelden Zeer zelden	 Acne Rash, chloasma, eventueel aanhoudend, hirsutisme, alopecia Erythema nodosum. Erythema multiforme
Nier- en urinewegaandoeningen Zeer zelden	 Hemolytisch uremisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Zeer vaak Vaak	 Dervingbloedingen/spotting Gespannen en pijnlijke borsten, volumetoename en afscheiding ter hoogte van de borsten; dysmenorree; gewijzigde vaginale afscheiding en regels, amenorree, cervixerosie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak	 Vochretentie, oedeem
Onderzoeken Vaak Soms Zelden	 Toegenomen of verminderd lichaamsgewicht Arteriële hypertensie, gewijzigde plasmalipidenspiegel, hypertriglyceridemie Gedaald serumgehalte aan folaten***

* Neuritis optica kan partiële of volledige blindheid veroorzaken.
** Orale HCC's kunnen een bestaande aandoening van de galblaas verergeren of het ontstaan van dergelijke aandoening activeren bij asymptomatische gebruiksters.
*** Het serumgehalte aan folaten kan dalen onder orale HCC's. Dit kan van klinisch belang zijn indien de gebruikster snel na het stoppen van de pil zwanger raakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be,

4.9 Overdosering

Symptomen
De symptomen van een overdosering bij volwassenen en bij kinderen zijn de volgende: nausea, braken, vertigo, buikpijn, slaperigheid, vermoeidheid. Bij vrouwen kunnen dervingbloeding en gespannen borsten voorkomen.

Behandeling
Er bestaat geen specifiek antidotum en een eventuele behandeling moet ingesteld worden in functie van de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestativa en oestrogenen in vaste combinatie, ATC-code: G03AA10

Werkingsmechanisme
Harmonet onderdrukt gonadotrofinen waardoor de ovulatie wordt voorkomen, hetgeen leidt tot contraceptie.
Het verkregen contraceptief effect van HCC's steunt op verschillende mechanismen. De ovulatieremming wordt beschouwd als de belangrijkste van deze mechanismen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gestodeen wordt snel en volledig geresorbeerd. Het ondergaat nagenoeg geen first pass effect en is na orale toediening volledig biologisch beschikbaar. Na eenmalige, orale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 13 uren. Na herhaalde orale toedieningen van 75 µg gestodeen + 20 µg ethinylestradiol, wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd tot ongeveer 20 uren. In het plasma wordt gestodeen vrijwel uitsluitend gebonden aan eiwitten en slechts een fractie is aanwezig in vrije vorm. Vooral de toename van SHBG enerzijds en de hoge bindingsaffiniteit van gestodeen aan dit eiwit anderzijds zijn verantwoordelijk voor de opstapeling van het geneesmiddel in het plasma, alsmede voor de verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd. Gestodeen wordt volledig gemetaboliseerd door reductie van de 3-ketogroep en van de dubbele D4-binding en ook door een zeker aantal hydroxylaties. De metabolieten van gestodeen worden uitgescheiden met de urine (50%) en met de feces (33%) met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 dag.
Ethinylestradiol wordt snel en bijna volledig geresorbeerd na orale toediening. Door een belangrijke first pass metabolisatie bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid circa 40-60%, met een aanzienlijke inter-individuele variatie. Na herhaalde orale toedieningen stijgen de plasmaspiegels van ethinylestradiol met circa 25 tot 50% en bereiken ze een steady state gedurende de tweede helft van elke cyclus. Ethinylestradiol bindt zich sterk aan albumine (ongeveer 98 %) maar niet aan SHBG. Ethinylestradiol wordt uitgescheiden onder vorm van metabolieten. Ongeveer 40% wordt uitgescheiden via de urine en ongeveer 60 % via de feces. De renale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 28 uren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon 25, magnesiumstearaat
Omhulling: sacharose, povidon 90, polyethyleenglycol 6000, calciumcarbonaat, talk, was E.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kalenderverpakking met 1 x 21 en 3 x 21 tabletten in PVC/Alu blisterverpakking. De blisters zijn verpakt in een etui en voorzien van een silica gel droogmiddel. Het droogmiddel draagt een 'Do not eat' (Niet eten) logo.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
1050 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE174115

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 1996
Datum van laatste hernieuwing: 30 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025

25B17

[1] Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.
[2] Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6