



פיזור פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

דצמבר 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פיזור פי אף אי ישראל בע"מ, מבקשת להודיעכם על על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר:
הרמונט.

הודעה זו מפרטת את העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי בלבד, למידע מלא יש לעיין בעלונים.
העלונים לרופא ולצרכן מפורסמים במאגר התרופות שבמשרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל
הרישום:

חברת פיזור פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133, הרצליה פיתוח, 46725.

שם התכשיר: Harmonet

הרכב וחוזק: Ethynilestradiol 0.020 mg

Gestodene 0.075 mg

התוויה מאושרת: Contraceptive

להלן עדכוני הבטיחות בעלון לרופא (מסומנים בצהוב):

4.3 Contraindications

Oral CHCs cannot be used in the presence of one of the conditions described below. Use of Harmonet® must be interrupted immediately if one of the following conditions appears for the first time.

....

- Thrombogenic valvulopathy;
- Thrombogenic arrhythmias;

....

Harmonet® is contraindicated for concomitant use with the medicinal products containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and/or dasabuvir.

4.4 Special warnings and precautions for use

....

Risk of venous thromboembolism (VTE)

....

The increased risk of thromboembolism in pregnancy, and particularly the 6 week period of the puerperium, must be considered. Harmonet® cannot be started until the 28th day after a delivery (for users who choose not to breast-feed) or after an abortion or miscarriage in the second trimester.

....

Table: Risk factors for ATE

....

Other medical conditions associated with adverse vascular events	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinaemia, valvular heart disease and atrial fibrillation, dyslipoproteinaemia, systemic lupus erythematosus and coronary disorders
--	--

....

Gynaecological cancers

Published data do not demonstrate a causal relationship with the use of oral contraceptives whose benefits appear higher than the risks. However, all women who use this type of product should be kept under close medical supervision. If unexpected vaginal bleeding occurs, the necessary diagnostic measures should be taken to exclude a pregnancy, a malignant tumour or other possible causes.

....

Breast cancer

....

women presenting with nodules in the breast, fibrocystic disease or abnormal images in the mammogram should be followed particularly closely.

....

Headaches and migraine

The occurrence or aggravation of a migraine or the development of a new type of recurrent persistent or severe headache requires the immediate discontinuation of treatment and a search for the cause. Users suffering from migraine (particularly those with aura) under treatment with oral CHCs can present a higher risk of developing a cerebrovascular accident.

Ocular lesions

Cases of retinal vascular thrombosis capable of causing partial or complete blindness have been associated with usage of oral CHCs. The use of oral CHCs must be discontinued immediately if one of the following phenomena occur:

- painless blurred vision

....

Genital bleeding or absence of menstruation

....

Once a pathological cause has been excluded, the problem of metrorrhagia may be solved by the continuation of the use of Harmonet® or a switch to another hormonal contraceptive. However, due to the increased risk of thromboembolic diseases, great caution is necessary when considering a switch to a pill containing a higher dose of oestrogen.

Some women can present with oligomenorrhoea or amenorrhoea (possibly accompanied by anovulation) after ending oral contraceptives, especially if these problems were already present before treatment was started. These phenomena generally stop spontaneously. If they are prolonged, it may be necessary to investigate a possible pineal gland pathology.

Depression

Depressed mood and depression are well-known undesirable effects of hormonal contraceptive use.

Depression can be serious and is a well-known risk factor for suicidal behaviour and suicide. Women should be advised to contact their physician in case of mood changes and depressive symptoms, including shortly after initiating the treatment.

....

Other warnings

If one of the following situations occurs, treatment with Harmonet® must be stopped immediately:

- acute disorders of hearing or other sensory disorders;
- at the first symptoms of thrombophlebitis or thromboembolic disease;
- at the onset of cholestatic jaundice, anicteric hepatitis or generalised pruritus;
- an increase in number of epileptic seizures.

Particular attention should be paid to users :

- presenting with benign breast tumours;
- presenting with **uterine dystrophies** (hyperplasia, fibromas);
- presenting with **hyperprolactinaemia** with or without galactorrhoea;
- with a history or current pathology known to be associated with, or which can worsen during pregnancy or the usage of oral CHCs: epilepsy, otosclerosis, asthma, varicose veins, gestational herpes, gallstones, systemic lupus erythematosus, hepatic, cardiac or renal dysfunction, chorea, haemolytic uraemic syndrome.

If contraception fails, **an ectopic pregnancy** can occur just as easily as **an intra-uterine pregnancy**.

If **chloasma/melasma** appears during a pregnancy or under oral CHCs, exposure to sunlight should be avoided.

Diarrhoea and **vomiting** can reduce the intestinal absorption of oral CHCs.

Use of oral contraceptives can affect the normal metabolism of **tryptophan**, which in turn can cause a relative deficiency of pyridoxine. However, the clinical relevance of this is not yet known.

....

Medical examination/consultation

Prior to the initiation or reinstatement of Harmonet® a complete medical history (including family history) should be taken and pregnancy must be ruled out. Blood pressure should be measured and a physical examination (an examination of the breasts, liver, extremities and pelvic organs, including cervical cytology) should be performed, guided by the contra-indications and warnings.

....

For every combination of estrogens/progestogens, the treatment prescribed should contain the lowest possible dosage of estrogens/progestogens compatible with a low risk of failure and the needs of the user.

....

Laboratory tests

The use of oral CHCs may cause certain physiologic changes that may be reflected in the results of certain laboratory tests, including:

....

- decreased serum folate levels

Oral contraceptives can give false positive results during the evaluation of neutrophilic alkaline phosphatase activity in the early diagnosis of pregnancy.

ALT elevations

During clinical trials with patients treated for hepatitis C virus infections (HCV) with the medicinal products containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin, transaminase (ALT) elevations higher than 5 times the upper limit of normal (ULN) occurred significantly more frequent in women using ethinylestradiol-containing medications such as combined hormonal medications such as combined hormonal contraceptives (CHCs).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

....

After the discontinuation of drugs capable of reducing serum concentrations of ethinylestradiol, it is recommended that an additional non-hormonal, mechanical method of contraception (condoms, spermicides etc.) be used for at least seven days. In the case of treatment with hepatic enzyme inducers, these measures must be observed for longer.

....

Contraindicated association

....

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) should therefore not be used at the same time as oral contraceptives.

Non-recommended associations

Decrease in plasma levels of ethinylestradiol:

- any drug capable of reducing gastrointestinal transit time.

- enzyme inducers: anticonvulsants (barbiturates, phenytoin, primidone, carbamazepine, topiramate, felbamate), dexamethasone, phenylbutazone, rifabutin, rifampicin, griseofulvin. Reduction in contraceptive efficacy through an increase in hepatic metabolism during treatment and one cycle after ending treatment.
- ritonavir (probably by induction of hepatic enzymes)
- modafinil: risk of reduction in contraceptive efficacy during treatment and one cycle after ending treatment with modafinil.
- Probably also oxcarbazepine and nevirapine

Increase in plasma levels of ethinylestradiol:

-
- drugs that inhibit cytochrome P450 3A4 isoenzymes such as indinavir, fluconazole, voriconazole, troleandomycin (which can increase the risk of intrahepatic cholestasis during concomitant administration of oral CHCs), ketoconazole and itraconazole.

Others

....
 Tissue or plasma concentrations of these drugs may be reduced (e.g. lamotrigine, levothyroxine, valproate) or increased (for example theophylline, ciclosporin, corticosteroids, oral anticoagulants), but the clinical significance is not always clear.

....

Pharmacodynamic interactions

Concomitant use with the medicinal products containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin may increase the risk of ALT elevations. Therefore, Harmonet® users must switch to an alternative method of contraception (e.g., progestagen-only contraception or non-hormonal methods) prior to starting therapy with this combination drug regimen. Harmonet® can be restarted 2 weeks following completion of treatment with this combination drug regimen.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Pregnancy must be excluded before starting contraceptive treatment.

....

4.8 Undesirable effects

....

Vascular disorders Rare Very rare	Venous thromboembolism (VTE), arterial thromboembolism (ATE) Thrombosis in other blood vessels, e.g. hepatic, mesenteric, renal or retinal veins and arteries Aggravation of varicose veins
Hepatobiliary disorders Rare Very rare Not known	Cholestatic jaundice Gallstones, cholestasis** Hepatocellular injury (eg. Hepatitis, hepatic function abnormal)
Renal and urinary disorders Very rare	Uraemic haemolytic syndrome
Reproductive system and breast disorders Very common Common	Withdrawal bleeding/spotting Pain and tenderness of the breasts, increase in volume and secretions; dysmenorrhoea; change in vaginal secretions and menstruation, amenorrhoea, uterine ectropion

להלן עדכוני הבטיחות בעלון לצרכן (מסומנים בצהוב):

1. למה מיועדת התרופה?

....

מספר דברים שחשוב לדעת על גלולות משולבות:

- כאשר נוטלים אותן בצורה נכונה, גלולות משולבות הן אחת השיטות ההפיכות האמינות ביותר למניעת הריון.
- **הן מעלות מעט את הסיכון לפקקת** (קרישי דם) בוורידים ובעורקים, במיוחד בשנה הראשונה או בנטילה חוזרת לאחר הפסקה של 4 שבועות או יותר.
- עלייך להיות עירנית ולפנות לרופא אם את חוששת כי הינך סובלת מתסמינים של קריש דם.

2. לפני השימוש בתרופה

....

אין להשתמש בתרופה אם:

....

- את רגישה (אלרגית) לאתינילאסטרדיול או לגסטודן או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (כמפורט בפרק 6).
- יש לך (או אי פעם היה לך) קריש דם בכלי דם ברגל (פקקת ורידים עמוקה, DVT), בריאה (תסחיף ריאתי, PE), **בעיניים** או באיבר אחר.
- **את סובלת מכאב ראש** או יש לך (או אי פעם הייתה לך) סוג של מיגרנה המכונה "מיגרנה עם אאורה" (עם תחושה לא רגילה, למשל הבזקי אור).
- יש לך אחת מהמחלות הבאות אשר עלולות להעלות את הסיכון להיווצרות קריש דם בעורקים:
 - סוכרת חמורה עם **בזק לכלי דם**
 - לחץ דם גבוה מאוד
 - רמות גבוהות של שומנים בדם (כולסטרול וטריגליצרידים)
 - מצב של יתר הומוציסטיאין

....

אל תשתמשי בהרמונט™ אם יש לך הפטיטיס C (דלקת כבד נגיפית), והינך מטופלת בתרופות המכילות: אומביטאסוויר, פאריטאפרוויר, ריטונאוויר ודאסאבוויר (ראי גם "תרופות אחרות והרמונט™")

....

אם הינך סובלת מאחד או יותר מהמצבים הבאים, יש להיוועץ ברופא לפני נטילת הרמונט™. כמו כן, אם אחד או יותר מהמצבים הבאים מתפתח או מחמיר בתקופת הטיפול בהרמונט™, יש להיוועץ ברופא:

- אם את מעשנת (במיוחד אם את מעל גיל 35)
- אם אחד מקרובי המשפחה שלך מדרגה ראשונה סבל ממחלה שנגרמה על ידי קרישי דם, למשל פקקת ורידים עמוקה, תסחיף ריאתי, התקף לב או שבץ
- אם את סובלת מעודף משקל
- אם את סובלת ממיגרנות
- אם יש לך (או אי פעם הייתה לך) ציסטה אחת או יותר בשד ויש לך קרוב משפחה מדרגה ראשונה שסבל מסרטן שד
- אם הייתה לך בעבר מחלה בכיס המרה במהלך נטילת גלולות למניעת הריון או במהלך הריון
- אם יש לך (או אי פעם הייתה לך) כלואזמה (כתמים חומים על העור שנקראים "מסיכת הריון", במיוחד על הפנים). **במקרה** כזה עלייך להימנע מחשיפה מוגברת לשמש או לקרני UV
- אם ילדת לפני מספר שבועות או אם עברת הפלה בשליש השני להריון, את בסיכון מוגבר להיווצרות קריש דם. עלייך לשאול את הרופא כמה זמן לאחר הלידה או ההפלה בשליש השני תוכלי להשתמש בהרמונט™

....

יש לשים לב למצבים מסויימים שעלולים להחמיר במהלך נטילת הגלולות, למשל אסתמה, אפילפסיה, הרפס שמתפרץ בזמן ההריון (herpes gestationis), היפרפרולקטיניזם, מצב הנקרא כוריאיה או Saint Vitus' Dance (מחלה המאופיינת בתנועות גוף מהירות, תנועות עוויתיות לא מתואמות המשפיעות בעיקר על הפנים, כפות הרגליים והידיים) וטרשת האוזן (מחלה של האוזן הפנימית).

....

איך לזהות תסמינים של קריש דם?

פני לרופא בדחיפות אם את מבחינה באחד או יותר מהתסמינים הבאים.

....

האם את חשה באחד או יותר מהסימנים הבאים?	ממה את כנראה סובלת
<ul style="list-style-type: none">• חולשה פתאומית או היעדר תחושה בפנים, בזרוע או ברגל, במיוחד בצד אחד של הגוף	שבץ (CVA)

....

גורמים המעלים את הסיכון שלך להיווצרות קריש דם בווריד:

הסיכון להיווצרות קריש דם עם נטילת הרמונט™ נמוך אך ישנם מצבים אשר מעלים סיכון זה. הסיכון יהיה גבוה יותר:

....

- אם את צריכה לעבור ניתוח או נמצאת במצב של חוסר תנועה ממושך בגלל פציעה או מחלה, או לפחות אחת מהרגליים שלך מקובעות (למשל נמצאות בגבס). ייתכן שיהיה צורך להפסיק את השימוש בהרמונט™ כמה שבועות לפני הניתוח או בזמן שהתנועות שלך מופחתות. אם את צריכה להפסיק את השימוש בהרמונט™, שאלי את הרופא מתי את יכולה להתחיל שוב ליטול הרמונט™.

....

תרופות אחרות והרמונט™

....

תרופות מסוימות עלולות להקטין את יעילות הגלולה במניעת הריון, הן כוללות:

- תרופות מסוימות לטיפול באפילפסיה (פרימידון, פניטואין, ברביטורטים, טופירמאט, פנילבוטאזון, קרבמזפין או פלבמט)
- חלק מהתרופות לטיפול ב-HIV/אייДС (מעכבי פרטאז) וזיהומים ויראליים אחרים (ריטונאוויר)

....

אמצעי מניעה שנלקחים דרך הפה יכולים להשפיע על תוצאות מעבדה מסוימות. תיידעי את הרופא שאת לוקחת הרמונט™ אם את צריכה לעשות בדיקת דם.

אין להשתמש בהרמונט™ אם יש לך הפטיטיס C (דלקת כבד נגיפית), והינך נוטלת תרופות המכילות: אומביטאסוויר,

פאריטאפרוויר, ריטונאוויר ודאסאבוויר משום שזה עלול להביא לעלייה בתוצאות בדיקות דם של תפקודי כבד (עלייה באנזימי כבד מסוג ALT).

....

הנקה

אין להשתמש בתרופה אם הינך מניקה.

....

3. כיצד תשתמשי בתרופה?

....

אם מופיע דימום לא צפוי

דימום לא צפוי (הכתמות) יכול לקרות בין ווסתות, במיוחד בחודשים הראשונים לנטילה. בדרך כלל, הדימום הלא רגיל הזה מפסיק כשהגוף מתרגל לגלולה (לאחר כשלוש מגשיות). למרות זאת, אם הדימום הלא צפוי ממשיך או מופיע לראשונה לאחר שימוש ממושך בהרמונט™, יש לפנות מייד לרופא.

אם לא מופיע דימום לאחר סיום המגשית

אם לא התחיל דימום הווסת לאחר 7 ימים מהפסקת הגלולה ונטלת נכון את כל הגלולות, זה לא סביר שאת בהריון. התחילי את המגשית הבאה ביום השמיני. אולם, אם לא התחיל דימום הווסת לאחר נטילת שתי מגשיות מלאות, יש לפנות לרופא מיד ולא להתחיל במגשית הבאה עד לאישורו.

....

אם ברצונך להפסיק ליטול הרמונט™

כשאת מפסיקה ליטול הרמונט™ ייתכן שהווסת שלך לא תחזור ספונטאנית (אל-וסת שלאחר טיפול). במקרה כזה, יש להיוועץ ברופא.

....

4. תופעות לוואי

....

תופעות לוואי שכיחות מאוד – תופעות שמופיעות ביותר ממשתמשת אחת מעשר:

- כאב ראש, מיגרנה
- דימום בין וסתי (הכתמות)

תופעות לוואי שכיחות – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשות מתוך 100:

- כאב, לחץ, הגדלה והפרשה מהשדיים
- דימום וסתי כאב או שינויים בזרימה הווסתית, היעדר וסת

....

תופעות לוואי שאינן שכיחות – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשות מתוך 1,000:

- פריחה, הופעת כתמים כהים על הפנים שעלולים להיות מתמשכים, שיעור יתר, אבדן שיער

....

תופעות לוואי נדירות – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשות מתוך 10,000:

- תגובות אלרגיות, כולל מקרים נדירים מאוד של **סרפדת**, בצקת אלרגית של הפנים (אנגיואדמה), הפרעות **חמורות** בנשימה ובזרימת הדם

....

תופעות לוואי נדירות מאוד – תופעות שמופיעות בפחות ממשתמשת אחת מתוך 10,000:

- סיכון מוגבר לגידול שפיר בכבד, גידול ממאיר בכבד
- החמרה של זאבת אדמנתית
- החמרה של פורפיריה (הצטברות של פורפירין ברקמות)
- החמרה של כוריאה (הפרעה תנועתית)
- דלקת בעצב הראייה (עלול להוביל לעיוורון חלקי או מלא)
- החמרה במצב דליות ורידים
- דלקת בלבב, דלקת של המעי הגס עקב חוסר חמצן
- אבנים בכיס המרה, הפחתה בהפרשה של נוזלי מרה (הרמונט™ עלולה להחמיר הפרעות קיימות בכיס המרה או לגרום להופעתן)
- פריחה עם שלפוחיות (אדמנת רב-צורתית)
- תסמונת המוליטית-אורמית (מצב שבו קרישי דם גורמים לכשל כלייתי)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה:

- מחלת מעי דלקתית (קרוהן, דלקת כיבית של המעי הגס)
- נזק לכבד (לדוגמה דלקת בכבד, תפקוד כבדי לקוי)

....

בברכה,

אושרית עשת

רוקחת ממונה