



Zagreb, 28. 01. 2014.

**Pismo zdravstvenim radnicima o kombiniranim hormonskim kontraceptivima: uzmite u obzir razlike u riziku od tromboembolije između lijekova, važnost individualnih čimbenika rizika i budite na oprezu radi pojave znakova i simptoma tromboembolije**

Popis lijekova na koje se odnosi pismo (kratko zaštićeno ime): Adexa, Belara, Cilest, Estal, Evra, Lindynette, Logest, Novynette, NuvaRing, Qlaira, Yasmin, Yaz.

Poštovani,

Bayer d.o.o., Farmal d.d., Merck Sharp & Dohme d.o.o., Sandoz d.o.o. i Johnson&Johnson SE d.o.o., u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) žele Vas ovim pismom obavijestiti o rezultatima ocjene sigurnosti primjene provedene u Europi i najnovijim dokazima o riziku od tromboembolije koji je povezan s određenim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK). Pismo je namijenjeno svim propisivačima lijekova za kontracepciju i svim zdravstvenim radnicima kojima bi se mogle obratiti pacijentice u kojih se može posumnjati na tromboemboliju zbog KHK.

**Sažetak**

- Ova ocjena potvrđuje prethodne stavove prema kojima je razina rizika od VTE (venske tromboembolije) niska za sve KHK niske doze (etinilestradiol <50 µg).
- Postoje valjani dokazi za razlike u riziku za vensku tromboemboliju (VTE) između KHK, ovisno o vrsti progestagena kojeg sadrže. Trenutno dostupni podaci ukazuju da KHK koji sadrže progestagene levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat imaju najniži rizik od VTE među kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti Tablicu 1 u nastavku).
- Prilikom propisivanja KHK, obavezno je pažljivo uzeti u obzir prisutnost čimbenika rizika pojedinačno kod svake žene, osobito onih za VTE, kao i razliku u riziku za VTE između lijekova.
- Žena koja bez ikakvih poteškoća koristi KHK ne mora ga prestati koristiti.
- Nema dokaza za razlike između KHK niske doze (etinilestradiol <50 µg) u smislu rizika od arterijske tromboembolije (ATE).

- **Koristi povezane s primjenom KHK u većine žena u velikoj mjeri nadmašuju rizik od ozbiljnih nuspojava. Sada je fokus na naglašavanju važnosti prisutnosti čimbenika rizika pojedinačno kod svake žene i potrebe za redovitom ponovnom procjenom rizika, te na podizanju svijesti o znakovima i simptomima VTE i ATE, koje ženama treba opisati prilikom propisivanja KHK.**
- **Uvijek uzmite u obzir mogućnost tromboembolije povezane s primjenom KHK kod žena koje imaju simptome tromboembolije.**
- **Biti će razvijeni dodatni dokumenti s uputama za propisivače, kako bi se olakšale konzultacije, uključujući popis za provjeru kojeg propisivači trebaju proći s pacijenticom da bi se osiguralo da je KHK primjeren. Također će biti razvijena kartica za pacijentice u kojoj će biti navedeni važni znakovi VTE i ATE kojih pacijentica treba biti svjesna.**

#### **Dodatne informacije o sigurnosnom pitanju i preporuke**

Rizik od VTE (duboka venska tromboza, plućna embolija) je ocjenjivan u mnogim ispitivanjima u korisnicima različitih KHK. Na osnovi svih podataka zaključeno je da se rizik od VTE razlikuje između lijekova - lijekovi s nižim rizikom su oni koji sadrže progestagene levonorgestrel, noretisteron i norgestim. Za pojedine lijekove trenutno nema dovoljno podataka za usporedbu rizika s lijekovima s nižim rizikom.

Procjene rizika od VTE za lijekove koji sadrže kombinaciju etinilestradiol/progestagen u usporedbi s rizikom povezanim s lijekovima koji sadrže levonorgestrel su navedene u Tablici 1.

U usporedbi s trudnoćom i postpartalnim periodom, rizik od VTE povezane s primjenom KHK je niži.

**Tablica 1: Rizik od VTE kod primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva**

<b>Progestagen u KHK (kombiniran s etinilestradiolom, osim ako je navedeno drugačije)</b>	<b>Relativni rizik naspram levonorgestrela</b>	<b>Procijenjena incidencija (na 10000 žena po godini primjene)</b>
Žena koja nije trudna i ne koristi KHK	-	2
Levonorgestrel	Ref	5-7
Norgestim / Noretisteron	1,0	5-7
Gestoden / Dezogestrel / Drospirenon	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0-2,0	6-12
Klormadinon / Dienogest/ Nomegestrel acetat (E2)	TBC <sup>1</sup>	TBC <sup>1</sup>

E2 – estradiol; TBC – eng. to be confirmed (potvrdit će se)

<sup>1</sup> Dodatna ispitivanja radi prikupljanja podataka za procjenu rizika za te lijekove su u tijeku ili su planirana.

Propisivači moraju biti svjesni novih informacija o lijeku i kliničkih smjernica prilikom određivanja najpogodnije vrste kontraceptiva za svaku ženu. Rizik od VTE je najviši tijekom prve godine primjene svakog KHK i nakon ponovnog početka primjene KHK nakon pauze od 4 ili više tjedana. Rizik od VTE je također viši ako su prisutni intrinzični čimbenici rizika. Čimbenici rizika za VTE se mijenjaju tijekom vremena i zbog toga se individualni rizik mora periodično ponovno procjenjivati. Radi olakšavanja postavljanja rane dijagnoze, sve žene sa znakovima i simptomima VTE treba upitati uzimaju li bilo kakve lijekove, te uzimaju li kombinirani hormonski kontraceptiv. Podsjećamo Vas da značajnom dijelu slučajeva tromboembolije ne prethode nikakvi očiti znakovi ili simptomi.

Poznato je da se rizik od ATE (infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident) također povećava kod primjene KHK, međutim nema dovoljno dostupnih podataka koji bi pokazali razlikuje li se taj rizik između različitih lijekova.

Odluka o tome koji lijek primijeniti mora se donijeti samo nakon razgovora sa ženom koji uključuje procjenu razine rizika od VTE povezanog s različitim lijekovima, procjenu kako njeni trenutni čimbenici rizika utječu na rizik od VTE i ATE, te razgovora o njenim sklonostima.

Sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku će se dopuniti kako bi odrazili naše trenutno razumijevanje dostupnih dokaza i kako bi se ove informacije pojasnile u najvećoj mogućoj mjeri. Koristimo ovu priliku i radi dopune stopa VTE na početku liječenja prema trenutno dostupnim dokazima. Navedeno povećanje stopa je vjerojatno nastalo zbog poboljšanja u dijagnosticiranju i prijavljivanju slučajeva VTE, te porastu pretilosti tijekom vremena.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojavu, sukladno Zakonu o lijekovima (NN 76/13) i Pravilniku o farmakovigilanciji (NN 83/13), potrebno je prijaviti HALMED-u pisanim putem na službenim obrascima dostupnim na stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijavu je moguće poslati poštom (Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10000 Zagreb) telefaksom (01 4884 119) ili elektronskom poštom ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).

### **Kontakt nositelja odobrenja u Hrvatskoj**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, tel.:01/6599900, faks: 01/6599952, [www.bayer.hr](http://www.bayer.hr), e-mail: [pv.croatia@bayer.com](mailto:pv.croatia@bayer.com)


Farmal d.d., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb, telefon: (01) 6061-137, faks: (01) 6040-166, e-mail: [mario.roubin@farmal.hr](mailto:mario.roubin@farmal.hr)

Johnson & Johnson S.E. d.o.o., Janssen Medicinski odjel, Oreškovićeve 6h, 10010 Zagreb, Hrvatska, Tel: + 385 1 6610 750, Faks: + 385 1 6610 751, e-mail: [JJSAFETY@jnrcr.jnj.com](mailto:JJSAFETY@jnrcr.jnj.com)

Merck Sharp & Dohme d.o.o., Heinzelova 62a, 10000 Zagreb, tel.:01/6611333, faks: 01/6611351, [www.msd.hr](http://www.msd.hr), e-mail: [mailbox-croatia.pharmacovigilance@merck.com](mailto:mailbox-croatia.pharmacovigilance@merck.com)

Sandoz d.o.o. Maksimirska 120, 10000 Zagreb, telefon: (01) 2353-111, faks: (01) 2337-785 ili [www.sandoz.hr](http://www.sandoz.hr)

S poštovanjem,



Bojan Gnjatović, mag.pharm. (Bayer d.o.o.)



Jelena Bošković, mag.pharm.  
(Merck Sharp & Dohme d.o.o.)



Mario Roubin, mag.pharm. (Farmal d.d.)



Miro Papić, dr. med. (Sandoz d.o.o.)



Alden Dalagija, dr. med. (Johnson&Johnson SE d.o.o.)