

06. Februar 2014.

## PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### KOMBINOVANI HORMONSKI KONTRACEPTIVI:

- **razlike u riziku od tromboembolije između različitih lekova**
- **značaj individualnih faktora rizika**
- **oprez radi uočavanja znakova i simptoma tromboembolije**

Poštovani,

Kompanije Bayer d.o.o, Merck Sharp & Dohme d.o.o. i Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim pismom Vas obaveštavaju o rezultatima procene koja je sprovedena širom Evrope i najnovijim dokazima o riziku nastanka **tromboembolije** povezane sa primenom određenih **kombinovanih hormonskih kontraceptiva**<sup>1</sup> (KHK). Pismo je namenjeno svim lekarima koji propisuju kontraceptive, kao i svim zdravstvenim radnicima kojima mogu da se obrate pacijentkinje sa potencijalnom tromboembolijom nastalom usled primene KHK.

### Sažetak

- Ova procena potvrđuje ranije saznanje da je **nivo rizika za pojavu venske tromboembolije (VTE) mali kod svih niskodoznih KHK** (etinilestradiol <50 mikrograma).
- Postoji dovoljno dokaza koji ukazuju na razlike među KHK u smislu njihovog rizika za pojavu VTE, u zavisnosti od tipa progestagena koji sadrže. Trenutno dostupni podaci ukazuju da od svih KHK, **KHK koji sadrže progestagene: levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat, imaju najniži rizik nastanka VTE** (videti *Tabelu 1* u nastavku).
- **Prilikom propisivanja KHK potrebno je posebno obratiti pažnju na postojeće individualne faktore rizika kod svake žene ponaosob, a posebno na one faktore rizika vezane za VTE, kao i na razlike u riziku za VTE između različitih lekova.**
- Žena koja koristi KHK i nema nikakvih problema, ne treba da prekida terapiju.
- **Ne postoje dokazi o različitom riziku za razvoj arterijske tromboembolije (ATE) kod niskodoznih KHK** (etinilestradiol <50 mikrograma).
- Kod većine žena koristi od primene KHK u velikoj meri nadmašuju rizike nastanka ozbiljnih neželjenih reakcija. Sada je naglasak na značaju individualnih faktora rizika kod svake žene, potrebi da se oni redovno iznova procenjuju, kao i podizanju svesti o znacima i simptomima VTE i ATE koje ženama treba objasniti prilikom propisivanja KHK.

---

<sup>1</sup> Kombinovani hormonski kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol ili estradiol sa hlormadinonom, dezogestrelom, dienogestom, drospirenonom, etonogestrelom, gestodenom, nomegestrolom, norelgestrominom ili norgestimatom.

- Uvek treba uzeti u obzir mogućnost nastanka tromboembolije udružene sa primenom KHK kod žena koje imaju simptome tromboembolije.
- Kako bi se obezbedila dodatna minimizacija rizika povezanih sa primenom KHK u prilogu Vam šaljemo materijal koji možete da koristite tokom propisivanja KHK: „**Kontrolna lista za lekare koji propisuju KHK**“, kroz koju možete proći zajedno sa pacijentkinjom da bi se potvrdilo da li je izabrani KHK odgovarajući za nju; zatim „**Važne informacije za pacijentkinje o riziku nastanka krvnih ugrušaka pri primeni KHK**“ i „**Pitanja i odgovori o KHK: informacije za pacijentkinje**“, koje možete da date pacijentkinjama kojima propisujete KHK. Navedena dokumenta možete preuzeti i sa **internet strana ALIMS-a** ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs), oblast *Farmakovigilanca*).

### **Dodatne bezbednosne informacije i preporuke**

Mnogim studijama se procenjivao rizik za pojavu VTE (duboka venska tromboza, plućna embolija) kod korisnica različitih KHK. Na osnovu svih dostupnih podataka zaključeno je da se rizik za pojavu VTE razlikuje između lekova - lekovi sa nižim rizikom su oni koji sadrže progestagene: levonorgestrel, noretisteron i norgestimat. Za pojedine lekove trenutno nema dovoljno podataka da bi se znalo kakav je njihov rizik u poređenju sa lekovima sa nižim rizikom.

Najpribližnija procena rizika za pojavu VTE kod brojnih etinilestradiol/progestagen kombinacija, u poređenju sa rizikom udruženim sa primenom kontraceptivnih tableta koje sadrže levonorgestrel, prikazana je u *Tabeli 1*.

Rizik od ispoljavanja VTE pri primeni KHK je niži nego u trudnoći ili postpartalnom periodu.

**Tabela 1: Rizik za pojavu VTE pri primeni kombinovanih hormonskih kontraceptiva**

| <b>Progestagen u KHK<br/>(u kombinaciji sa etinilestradiolom, osim ukoliko je<br/>navedeno drugačije)</b> | <b>Relativni rizik u odnosu na<br/>levonorgestrel</b> | <b>Procenjena incidenca<br/>(na 10.000 žena po<br/>godini upotrebe)</b> |
|---|---|---|
| žena koja nije trudna i ne koristi KHK  | -   | 2   |
| levonorgestrel  | referentni  | 5-7   |
| norgestimat/noretisteron  | 1,0   | 5-7   |
| gestoden/dezogestrel/drospirenon  | 1,5 - 2,0   | 9-12  |
| etonogestrel/norelgestromin   | 1,0 - 2,0   | 6-12  |
| hlormadinon/dienogest/nomegestrel acetat (estradiol)  | treba da se potvrdi <sup>2</sup>                      | treba da se potvrdi <sup>2</sup>  |

Prilikom razmatranja najpogodnije vrste kontraceptiva za datu pacijentkinju, lekari koji propisuju terapiju treba da budu upoznati sa novim važećim informacijama o leku i kliničkim smernicama. Rizik za pojavu VTE je najviši tokom prve godine korišćenja bilo kog KHK, ili nakon ponovnog započinjanja korišćenja KHK nakon pauze od 4 ili više nedelja. Rizik za pojavu VTE je takođe veći kada su prisutni intrizični faktori rizika. Faktori rizika za pojavu VTE se menjaju tokom vremena i stoga je potrebno da se individualni rizici procenjuju periodično. Da bi se olakšalo ranije postavljanje dijagnoze, potrebno je pitati sve žene sa znacima i simptomima VTE uzimaju li bilo kakve lekove, i da li uzimaju kombinovani hormonski kontraceptiv. Podsećamo Vas da značajnom broju slučajeva tromboembolije ne prethode nikakvi očigledni znaci ili simptomi.

<sup>2</sup> Dodatne studije su u toku ili su planirane, u cilju prikupljanja podataka za procenu rizika kod primene ovih lekova.

Poznato je da se rizik za razvoj ATE (infarkt miokarda, cerebrovaskularni akcident) takođe povećava pri primeni KHK, međutim nema dovoljno dostupnih podataka koji bi pokazali da li je ovaj rizik različit kod različitih lekova.

Odluku o tome koji lek koristiti trebalo bi doneti tek nakon razgovora sa pacijentkinjom, u kom bi trebalo ukazati na nivo rizika za pojavu VTE kod različitih lekova, zatim kako postojeći faktori rizika kod pacijentkinje utiču na rizik od VTE i ATE, i sagledati šta pacijentkinji više odgovara.

Sažeci karakteristika leka i Uputstva za lek za registrovane KHK ažuriraće se tako da odražavaju trenutna saznanja o dostupnim dokazima, a u cilju pružanja što jasnijih informacija. Takođe koristimo ovu priliku da ažuriramo osnovnu stopu VTE kako bi bila odraz postojećih dokaza. Povećanje stope verovatno je posledica napretka u dijagnostikovanju i prijavljivanju slučajeva VTE, kao i povećanju gojaznosti tokom vremena.

### Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek, uključujući i KHK, prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu** ALIMS-a, popunjavanjem **obrasca** za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)). Obrazac možete poslati poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na KHK možete da prijavite i nosiocima dozvola za ove lekove u Republici Srbiji (odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima). Za spisak KHK odobrenih u R. Srbiji i kontakt podatke pogledati *Tabelu 2*.

**Tabela 2:** Spisak KHK odobrenih u R. Srbiji na koje se odnosi sprovedena procena u EU

| Nosilac dozvole za lek u R. Srbiji | KHK odobreni u R. Srbiji koji su bili predmet evaluacije u EU   | Odgovorno lice za farmakovigilancu i kontakt podaci                        |
|------------------------------------|---|--|
| Merck Sharp & Dohme d.o.o.         | <b>NuvaRing</b> (etonogestrel, etinilestradiol), vaginalni dostavni sistem, 120mcg/24h+15mcg/24h<br><b>Mercilon</b> (dezogestrel, etinilestradiol), tableta, 150mcg+20mcg   | Sonja Joksimović<br><br>tel: 011 4410 282<br>e-mail: dpoc.serbia@merck.com |
| Bayer d.o.o.                       | <b>Jeanine</b> <sup>®</sup> (dienogest, etinilestradiol), obložena tableta, 2mg+0.03mg<br><b>Logest</b> <sup>®</sup> (gestoden, etinilestradiol), obložena tableta, 75mcg+20mcg<br><b>Qlaira</b> <sup>®</sup> (estradiolvalerat, dienogest), film tableta, 3mg/2mg+2mg/2mg+3mg/1mg<br><b>Yasmin</b> <sup>®</sup> (drospirenon, etinilestradiol), film tableta, 3mg+0.03mg<br><b>Yaz</b> <sup>®</sup> (drospirenon, etinilestradiol), film tableta, 3mg+0.02mg | Bojana Bogosavljev<br><br>tel: 011 2070 212<br>e-mail: pv_serbia@bayer.com |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Predstavništvo<br/>Richter Gedeon<br/>Nyrt.</p> | <p><b>Daylette</b> (drospirenon, etinilestradiol),<br/>film tableta, 3mg+0.02mg<br/><b>Lindynette 20</b> (gestoden, etinilestradiol),<br/>obložena tableta, 75mcg+20mcg<br/><b>Midiana</b> (drospirenon, etinilestradiol),<br/>film tableta, 3mg+0.03mg<br/><b>Novynette</b> (dezogestrel, etinilestradiol),<br/>film tableta, 150mcg+20mcg<br/><b>Regulon</b> (dezogestrel, etinilestradiol),<br/>film tableta, 150mcg+30mcg</p> | <p>Dragana Dojčinović<br/><br/>tel: 011 6608 998<br/>e-mail: d.dojcinovic@richter.rs</p> |
|--|---|--|

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije ili dodatni materijal za minimizaciju rizika za Vas ili Vaše pacijentkinje (koji se nalazi i u prilogu ovog pisma), molimo Vas da nam se obratite na gorenavedene kontakt podatke.

**Molimo Vas da navedene informacije iz pisma prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam na saradnji,



mag. farm. med. biohem. Sonja Joksimović  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.



dr. med. Bojana Bogosavljev  
Bayer d.o.o.



mag. farm. Dragana Dojčinović  
Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.

**Prilog:**

1. Kontrolna lista za lekare koji propisuju kombinovanu hormonsku kontracepciju
2. Važne informacije za pacijentkinje o riziku nastanka krvnih ugrušaka pri primeni kombinovanih hormonskih kontraceptiva
3. Pitanja i odgovori o kombinovanim hormonskim kontraceptivima: informacije za pacijentkinje