



REPUBLIKA HRVATSKA
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE

REPUBLIC OF CROATIA
AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES
Ksaverska c. 4, 10000 ZAGREB, CROATIA
Tel.: ++ 385 1 4693 830, Fax: ++385 1 4673 275
e-mail: almp@almp.hr
www.almp.hr
M.B. 1782371

Klasa: 530-07/08-02/100
Ur. broj: 381-08-27393
U Zagrebu, 29. rujna 2008.

PREDMET: Sigurnost primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva

Poštovani,

Agencija za lijekove i medicinske proizvode od stupanja na snagu Pravilnika o praćenju nuspojava nad lijekovima i medicinskim proizvodima (Narodne novine broj 29/05) od ožujka 2005. godine zaprima spontane prijave nuspojava lijekova, medicinskih proizvoda i cjepiva koje obrađuje i ocjenjuje. Analizom prijava nuspojava kombiniranih oralnih kontraceptiva prepoznali smo izazove koje pred liječnike postavljaju nuspojave ove skupine lijekova te Vas ovim putem želimo podsjetiti na neke činjenice važne za njihovu pravilnu primjenu.

U Republici Hrvatskoj odobrenje za stavljanje u promet gotovog lijeka imaju sljedeći kombinirani oralni kontraceptivi: **Cilest tablete** (norgestimum, ethinylestradiolum), **Belara** (chlormadinonum, ethinylestradiolum), **Jeanine film tablete** (dienogestum, ethinylestradiolum), **Logest obložene tablete** (gestodenum, ethinylestradiolum), **Stediril-d šećerom obložene tablete** (ethinylestradiolum, levonorgestrelum), **Stediril-m šećerom obložene tablete** (ethinylestradiolum, levonorgestrelum), **Trinovum tablete** (norethisteronum, ethinylestradiolum), **Triquilair** (levonorgestrelum, ethinylestradiolum), **Yasmin film tablete** (drospiridonum, ethinylestradiolum). Također, odobrenje za stavljanje u promet gotovog lijeka ima i lijek **Evra transdermalni flaster** (norelgestromin, etinilestradiol) za koji nema kliničkih dokaza koji bi ukazivali na sigurniju primjenu transdermalnog flastera u odnosu na kombinirane oralne kontraceptive. Napominjemo da se sljedeća upozorenja odnose i na lijek **Diane-35 dražeje** (cyproteronum, ethinylestradiolum) koji je antiandrogen s kontraceptivnim učinkom. Agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je u ovom vremenskom periodu prijave nuspojava za različite lijekove iz ove skupine.

U razdoblju od 10. ožujka 2005. do 29. rujna 2008. godine Agenciji za lijekove i medicinske proizvode prijavljeno je 10 slučajeva ozbiljnih nuspojava povezanih s dubokom venskom trombozom za ovu skupinu lijekova. Nuspojava venskog tromboembolizma jest očekivana (očekivanost se određuje prema prisutnosti podataka u Sažetku opisa svojstava lijeka) i dobro poznata nuspojava oralnih kontraceptiva čiji se razvoj može spriječiti pažljivim propisivanjem i periodičnim kontrolnim pregledima. Također valja naglasiti da je broj spontanih prijava nuspojava na oralne kontraceptive po pojedinim preparatima u korelaciji s prodajom u pojedinoj promatranoj godini, te ne iskaču po broju prijava od onih u Europi i svijetu. Detaljnom analizom pojedinačnih slučajeva u kojima su prijavljene nuspojave duboke venske tromboze u Republici Hrvatskoj utvrđeno je kako srednja dob pacijentica koje su iskusile nuspojave 25 godina, lijek su uzimale u 4 slučaja više od godinu dana, dok je u dva slučaja nuspojava nastala nakon 6 odnosno 7 mjeseci. U 4 slučaja trajanje terapije nije bilo poznato. Analizom prijavljenih slučajeva nađeno je da su se komplikacije ove nuspojave u vidu tromboembolije javile u onih bolesnica u kojima duboka venska tromboza nije bila prepoznata na vrijeme, tj. same pacijentice nisu znale uočene simptome povezati s mogućom nuspojavom oralnih kontraceptiva.

Stoga Vam skrećemo pozornost kako prije početka ili ponovnog uvođenja terapije kombiniranim oralnim kontraceptivom valja ustanoviti potpunu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu i podatke o uzimanju lijekova, kako onih koji se izdaju na recept, tako i onih koji se izdaju bez recepta), isključiti trudnoću te obaviti fizikalni pregled i laboratorijsku obradu, imajući na umu kontraindikacije i posebna upozorenja. Učestalost i sastav pregleda treba se zasnivati na smjernicama te ih prilagoditi svakoj ženi pojedinačno, ali općenito posebnu pozornost treba obratiti krvnom tlaku, tjelesnoj težini, pregledu dojki, abdomena i zdjelice, uključujući cervikalnu citologiju. Periodična medicinska procjena također je bitna jer se kontraindikacije (npr. tranzitorna ishemička ataka itd.) ili čimbenici rizika (npr. obiteljska anamneza venske ili arterijske tromboze) mogu prvi put javiti tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Ukažite pacijenticama na važnost čitanja Upute o lijeku i pridržavanja danih preporuka, odnosno još jednom naglasite simptome venske tromboze odnosno tromboembolije (otečena i bolna potkoljenica, nedostatak zraka, kašalj, nesvjestica isl.). Također, ženama treba naglasiti da oralni kontraceptivi ne štite od HIV infekcija (AIDS) ili drugih spolno prenosivih bolesti.

Valja imati na umu rizične čimbenike za vensku ili arterijsku trombozu odnosno tromboembolijski ili cerebrovaskularni događaj.

Rizik raste:

- s dobi;
- kod pušača (u starijih pušača koji mnogo puše rizik raste, posebno u žena starijih od 35 godina);
- kod pozitivne obiteljske anamneze (npr. venska ili arterijska tromboembolija u braće ili roditelja u relativno ranoj dobi);
- s pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m²);
- kod pacijentica s dislipoproteinemijom;
- kod pacijentica s hipertenzijom;
- kod pacijentica s migrenom;
- kod pacijentica s bolešću srčanih zalistaka;
- kod pacijentica s fibrilacijom atrijske;
- produljenom imobilizacijom, težom operacijom, bilo kakvom operacijom u području nogu ili teškom traumom. U navedenim situacijama savjetuje se prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (u slučaju očekivane operacije najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti s primjenom dva tjedna nakon potpunog oporavka.

Epidemiološke studije su pokazale da je učestalost venskog tromboembolizma u korisnicima oralnih kontraceptiva s niskom dozom estrogena (< 50 µg) od 20 do 40 slučajeva na 100 000 godina korištenja, ali taj procijenjeni rizik varira s obzirom na sadržaj progestagenske komponente. Učestalost kod ne-korisnica je od 5 do 10 slučajeva na 100 000 godina korištenja. U 1 do 2% slučajeva venski tromboembolijski događaj je smrtonosan. Povećani rizik od tromboembolijskog događaja je možda povezan sa sniženim vrijednostima antitrombina III, te povišenim vrijednostima faktora koagulacije VII, faktora koagulacije X, plazmatskog fibrinogena i povećanjem agregacije trombocita do kojih može doći tijekom primjene oralnih kontraceptiva. U slučaju sumnje na tromboembolizam ili potvrđene tromboze, treba prekinuti primjenu lijeka (kontraindikacija primjene). Nadalje, odobrenje za stavljanje lijeka u promet može dobiti samo onaj preparat koji dokaže manju ili istu učestalost ove nuspojave u odnosu na one lijekove koji se već nalaze na tržištu, a iz razloga što je taj rizik poznat konstantno se vrši uobičajen proces praćenja sigurnosti ovih lijekova nakon njihovog stavljanja u promet.

Neki od ranih znakova i simptoma venske ili arterijske tromboze, koje uvijek valja imati na umu i na koje svakako treba upozoriti pacijentice, mogu biti:

- bol ili otekuće jedne noge
- iznenadna bol u prsima, iznenadni gubitak daha, iznenadni kašalj bez jasnog uzroka
- svaka neuobičajena, jaka, produljena glavobolja
- iznenadni djelomični ili potpuni gubitak vida
- dvoslike
- nejasan govor ili afazija

- vrtoglavica, gubitak svijesti s fokalnim napadajima ili bez njih
- slabost ili jako izražena utrnulost koje iznenada zahvaćaju jednu stranu ili jedan dio tijela
- smetnje motorike
- akutni bolovi u trbuhu.

Još jednom želimo upozoriti da je komplikaciju duboke venske tromboze moguće shvatiti kao posljedicu nepravovremenog prepoznavanja simptoma tromboembolizma i zanemarivanja prisutnosti rizičnih čimbenika. **Stoga, ključno je i obvezno učiniti obradu prije uvođenja hormonskih kontraceptiva, pratiti korisnice te je izuzetno važno korisnice upoznati s gore navedenim znakovima i simptomima nuspojava na koje trebaju pravovremeno reagirati i javiti se liječniku.**

Ujedno Vas želimo podsjetiti kako je Sažetak opisa svojstava lijeka jedina odobrena stručna informacija o lijeku te je možete zatražiti od predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili ju pronaći na web-stranici Agencije (www.almp.hr) u dijelu Lijekovi.

Kao što znate, liječnici su obvezni o svim nuspojavama lijekova pisano izvijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, Zagreb. Prijave nuspojava je moguće poslati poštom, telefaksom (01/4673275) i elektronskom poštom u word formatu (nuspojave@almp.hr). Obrazac za prijavu štetnog događaja možete naći na web stranici Agencije pod linkom Farmakovigilancija – Obrasci.

S poštovanjem,



Ravnatelj

Doc. dr. sc. Siniša Tomić