



**CALIMS**  
Agencija za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

Broj: 2090/13/46/34-979  
Podgorica, 22.02.2013.godine

### **KOORDINATORIMA ZA FARMAKOVIGILANCU**

**Predmet: Bezbjednost primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva (KOK) za sistemsku primjenu**

*Poštovani,*

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (u daljem tekstu: CALIMS) je Zakonom o lijekovima ("Službeni list Crne Gore" br.56/11) nadležna za uspostavljanje i organizovanje sistema farmakovigilance sa ciljem praćenja bezbjednosti lijekova u prometu i detekcije svake promjene u odnosu koristi i rizika od njihove primjene. Takodje, CALIMS je nadležna i za poslove informisanja i edukacije o lijekovima i pružanje informacija od značaja za sprovođenje mjera za racionalno korišćenje lijekova.

Imajući u vidu činjenicu da rizik od neracionalne primjene lijekova iz grupe kombinovanih oralnih kontraceptiva (u daljem tekstu: KOK) za sistemsku primjenu, nosi opasnost od ispoljavanja ozbiljnih, neželjenih tromboembolijskih komplikacija, CALIMS je prepoznala izazove koje za zdravstvene radnike predstavlja ova grupa lijekova, u smislu praćenja i prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova.

Ovim putem Vas pored ostalog, podsjećamo na važne činjenice u vezi sa njihovom bezbjednom primjenom, u svijetlu najnovijih preporuka Evropske agencije za lijekove (European Medicines Agency: u daljem tekstu EMA). Takodje, molimo Vas da u cilju zaštite javnog zdravlja o sadržaju ovog pisma upoznate propisivače ove grupe lijekova, prvenstveno endokrinologe i ginekologe.

EMA je početkom februara tekuće godine započela ponovnu naučnu procjenu bezbjednosti i efikasnosti KOK, koji sadrže dvije vrste hormona, **estrogen i progesteron** (gestagen). Analizom su obuhvaćeni svi kontraceptivi koji sadrže sljedeće gestagene: **hlormadinon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, nomegestrol, norelgestromin i norgestimat.**

Procjenu ovih kontraceptiva zatražila je Francuska agencija za bezbjednost lijekova i zdravstvenih proizvoda (ANSM) nakon što se u Francuskoj pojavila zabrinutost oko uočenog povećanog rizika od venske tromboembolije tj nastanka krvnih ugrušaka u

venama. Poznato je da rizik od venske tromboembolije uz primjenu KOK zavisi od nivoa estrogena i od vrste gestagena koji isti sadrže.

Iako je ukupni rizik od primjene ovih lijekova nizak, poznato je da je rizik za određene gestagene veći od rizika s gestagenom **levonorgestrelom**.

EMA će procijeniti sve dostupne podatke o riziku od venske tromboembolije (u daljem tekstu: VTE) kod primjene ovih kontraceptiva i donijeti mišljenje o tome jesu li potrebne izmjene u savjetima za propisivanje ovih lijekova u zemljama EU.

Procjenom će biti obuhvaćen i rizik od arterijske tromboembolije (nastanak krvnih ugrušaka u arterijama, što potencijalno može uzrokovati moždani ili srčani udar). **Ovaj je rizik vrlo nizak i trenutno se ne povezuje s nekim određenim gestagenom.**

KOK obuhvaćeni ovom procjenom se ponekad nazivaju "trećom generacijom" ili "četvrtom generacijom" kontraceptiva i dostupni su u obliku tableta, flastera za kožu i vaginalnih prstenova.

Završetak procjene gore navedenih lijekova od strane EMA se očekuje u maju tekuće godine.

O rezultatima ocjene, stručna javnost u Crnoj Gori će biti blagovremeno obaviještena.

#### **Situacija na tržištu Crne Gore**

U Crnoj Gori od KOK, koji će biti ponovo procjenjivani od strane EMA, registrovani su, odnosno imaju dozvolu za stavljanje u promet izdatu od strane CALIMS sljedeći lijekovi: **ANGELIQ®** tablete (drospirenon, estradiol), **LOGEST®** tableta (gestoden, etinilestradiol), **YAZ®** tablete (drospirenon, etinilestradiol)

U prometu se na osnovu dozvole za uvoz, koja je izdata od strane CALIMS, mogu naći:

**MERCILON** tablete (dezogestrel, etinilestradiol)  
**LINDYNETTE** tablete (gestoden, etinilestradiol)  
**LOGEST** tablete (gestoden, etinilestradiol)  
**YASMIN** tablete (drospirenon, etinilestradiol)  
**EVRA** transdermalni flaster (norelgestromin, etinilestradiol)  
**JEANINE** tablete (dienogest, etinilestradiol)

Na tržištu Crne Gore, pored gore navedenih lijekova koji će biti predmet procjene EMA, nalaze se brojni lijekovi koji spadaju u grupu polnih hormona i modulatora genitalnog sistema (ATC: G03) na koje se takodje odnose upozorenja od tromboembolijskih komplikacija, navedena dalje u tekstu.

Upozorenja i mjere opreza se odnose i na lijek **Diane-35®** (ciproteron, etinilestradiol). Lijek **Diane-35®** je odobren za primjenu od strane CALIMS **isključivo za terapiju izraženih akni, koje su otporne na dugotrajnu terapiju antibioticima i umjereno izraženog hirzuitizma. Kontracepcija, kao indikacija nije odobrena od strane CALIMS.**

## Dosadašnja saznanja

U prethodnim procjenama KOK, EMA je zaključila da je njihov apsolutni rizik od VTE nizak, a da su detaljne informacije o tom riziku i njegovom zbrinjavanju uključene u referentna dokumenta o lijeku, u sažetak karakteristika lijeka i uputstvo za pacijenta.

Epidemiološke studije su pokazale da je učestalost VTE prilikom primjene KOK 20/100 000 žena u slučaju primjene KOK koji sadrže levonorgestrel kao gestagenu komponentu, odnosno 40/100 000 žena u slučaju da KOK kao gestagenu komponentu sadrže desogestrel/gestoden/drospirenon.

Rizik od nastanka VTE u vezi s primjenom KOK je dobro poznat rizik, još od uvođenja ove terapije (1961. godina).

Epidemiološke studije novijeg datuma su pokazale da bezbjednosni profil kombinovanih oralnih kontraceptiva koji sadrže drospirenon ne odgovara profilu kontraceptiva "druge generacije, kako se ranije smatralo, već je sličniji sigurnosnom profilu kontraceptiva "treće" generacije.

Naime, nove epidemiološke studije pokazale su kako je rizik od nastanka venske tromboembolije (VTE) za kombinovane oralne kontraceptive koji sadrže drospirenon, a u koje spadaju Yasmin® i Yaz®, veći od rizika od primjene KOK-a koji sadrže levonorgestrel, i koji se ubrajaju u kontraceptive "druge generacije".

Rizik od nastanka VTE kod primjene KOK koji sadrže drospirenon je sličan riziku koji se javlja pri uzimanju KOK koji sadrže desogestrel ili gestoden, odnosno kontraceptivi "treće generacije".

Za određenu dozu estrogena, učestalost nastanka VTE zavisi od gestagene komponente KOK-a. Rizik nastanka VTE je najveći tokom prve godine primjene ili zamjene jednog KOK drugim.

Ranije studije pokazale su kako je rizik od nastanka VTE veći kod primjene KOK koji sadrži desogestrel ili gestoden nego kod KOK koji sadrži levonorgestrel.

Yasmin® i Yaz® su KOK koji sadrže relativno novi progestogen, koji je prvi put dobio odobrenje za stavljanje u promet u svijetu 2000. godine. Od tada se sprovode ispitivanja koja bi utvrdila stvarni nivo rizika VTE povezanog s njihovom primjenom, u odnosu na druge KOK. Rezultati prve dvije prospektivne kohortne studije nijesu ukazivali na povećani rizik od nastanka VTE povezanog s primjenom Yasmina® u poredjenju s KOK koji sadrže levonorgestrel ili drugim KOK. Međutim, 2009. godine objavljeni su rezultati danske kohortne studije<sup>3</sup> i "case control" studije<sup>4</sup> koji su ukazali na povećani rizik od primjene KOK koji sadrže drospirenon u poredjenju sa KOK koji sadrže levonorgestrel. Rezultati dvije nedavno objavljene studije, od kojih je jedna koristila bazu podataka SAD-a PharMetrics database<sup>5</sup>, a druga Bazu podataka koja uključuje podatke iz ordinacija ljekara porodične medicine UK (GPRD)<sup>6</sup> potvrdile su zaključke ranijih studija koji ipak ukazuju na povećani rizik od nastanka VTE kod primjene KOK koji sadrže drospirenon prema KOK koji sadrže

levonorgestrel. Navedeno ukazuje na važnost vođenja **nezavisnih baza podataka** koje sadrže podatke o sigurnoj primjeni lijeka.

#### Literatura :

- <sup>1</sup> Dinger JC, et al. Contraception 2007; 75: 344–54.
- <sup>2</sup> Seeger JD, et al. Obstet Gynecol 2007; 110: 587–93.
- <sup>3</sup> Lidegaard Ø, et al. BMJ 2009; 339: b2890.
- <sup>4</sup> van Hylckama Vlieg A, et al. BMJ 2009; 339: b2921.
- <sup>5</sup> Jick SS and Hernandez RK, BMJ; 2011; 340: d2151.
- <sup>6</sup> Parkin L et al. BMJ 2011; 340: d2139.

#### Preporuke za zdravstvene radnike:

- Rizik od nastanka VTE za KOK koji sadrže drospirenon, uključujući **Yasmin<sup>®</sup>** i **Yaz<sup>®</sup>**, **veći je od rizika KOK-a** koji sadrže levonorgestrel i više je sličan riziku od primjene KOK koji sadrže desogestrel ili gestoden (kontraceptivi "treće generacije")
- **KOK koji sadrže levonorgestrel imaju najmanji rizik za nastanak VTE**
- Pri propisivanju lijeka potrebno je uzeti u obzir individualni rizik pacijentkinje za ispoljavanje neželjenih dejstava i kontraindikacije za primjenu

- Sve KOK, uključujući one koje sadrže drospirenon (**Yasmin<sup>®</sup>** i **Yaz<sup>®</sup>**), treba s oprezom propisivati pacijentkinjama s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI>30) ili pacijentkinjama koje imaju povećani rizik iz drugih razloga
- Procijenjeni rizik za nastanak VTE kod pacijentkinja koje ne uzimaju oralnu kontracepciju je 1 slučaj VTE na 10 000 žena godišnje. Za poredjenje, procjenjuje se 6 slučajeva VTE-a na 10 000 trudnoća. Kod zdravih žena koje uzimaju KOK koji sadrže **drospirenon** očekuje se 3 do 4 slučaja VTE na 10 000 pacijentkinja godišnje.
- Ne postoji razlog za prekid terapije KOK koji sadrži **drospirenon** ili bilo koji drugi KOK na osnovu najnovijih saznanja u onih žena koje ga kontinuirano uzimaju i ne spadaju u rizičnu grupu (kontraindikacije) i dobro ga podnose.

Venska tromboembolija kao ozbiljno neželjeno dejstvo je identifikovano i dobro poznato neželjeno dejstvo za ovu grupu lijekova. Ispoljavanje ovog ozbiljnog neželjenog dejstva se može spriječiti **pažljivim propisivanjem i periodičnim kontrolnim pregledima.**

Režim izdavanja ove grupe lijekova je **isključivo uz ljekarski recept.**

#### Rizik od razvoja venske i arterijske tromboze raste:

- sa godinama
- kod pušača,
- kod pozitivne porodične anamneze,
- s gojaznošću (BMI veći od 30kg/m<sup>2</sup>),

- kod pacijentkinja sa dislipoproteinemijom, hipertenzijom, migrenom, s bolešću srčanih zalistaka, fibrilacijom atrijske, produženom imobilizacijom,

**U slučaju sumnje na tromboemboliju, terapiju treba odmah prekinuti (kontraindikacija za dalju primjenu).**

Rani simptomi venske ili arterijske tromboze, koje treba uvijek imati na umu i na koje treba upozoriti pacijentkinje su: **bol ili oteklina jedne noge, iznenadan bol u grudima, iznenadan gubitak daha, iznenadan kašalj bez jasnog uzroka, svaka neuobičajena intenzivna glavobolja koja duže traje, iznenadni djelimični ili potpuni gubitak vida, dvoslike, nejasan govor ili afazija, vrtoglavica, gubitak svijesti sa napadima ili bez njih, slabost ili jako izražena utrnulost koja iznenada zahvata jednu stranu ili jedan dio tijela, smetnje u motorici, akutni bolovi u trbuhu.**

Komplikacija razvoja duboke venske tromboze u najvećem broju slučajeva je posljedica neblagovremenog prepoznavanja simptoma tromboembolije i zanemarivanja prisutnosti rizičnih faktora. Iz tog razloga ključno je učiniti neophodne preglede prije uvođenja KOK, pratiti pacijentkinje i iste upoznati sa gore navedenim znacima i simptomima na koje treba odmah da reaguju i obavijeste svog ljekara. Sve ove informacije možete naći u sažetku karakteristika lijeka za lijekove iz ove grupe koji su registrovani od strane CALIMS, a koje možete naći na portalu CALIMS <http://calims.me>

Ove dokumente zatražite i od predstavnika proizvođača lijekova iz ove grupe.

#### **Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava**

Ovom prilikom Vas podsjećamo da su svi zdravstveni radnici u Crnoj Gori, na osnovu Zakona o lijekovima ("Sl. list CG br 56/11"), obavezni da svaku sumnju na ispoljeno neželjeno dejstvo bilo kog lijeka prijave CALIMS, pomoću odgovarajućeg obrasca. Obrazac za prijavljivanje možete preuzeti sa web stranice <http://calims.me/Obrazac-za-prijavu-nezeljenog-dejstva-lijeka.html>

Prijave je moguće poslati poštom (Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, II Crnogorskog bataljona bb, 81 000 Podgorica), telefaksom (020 310 280), elektronskom poštom ([nezeljenadejstva@calims.me](mailto:nezeljenadejstva@calims.me)), kao i pomoću informacionog sistema primarne zdravstvene zaštite.

S poštovanjem,

**DIREKTOR**



Dr. Milorad Drljević