12.12.2018

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne – dienogest/etynyloestradiol:

Ostrzeżenie o nieznacznym podwyższeniu ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet stosujących dienogest/etynyloestradiol w porównaniu z kobietami stosującymi złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niskiego ryzyka, zawierające lewonorgestrel/etynyloestradiol

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych pragną przekazać najnowsze informacje na temat ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet stosujących produkty zawierające dienogest/etynyloestradiol:

Podsumowanie

- **Metaanaliza czterech badań obserwacyjnych wykazała, że stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest/etynyloestradiol (DNG/EE) jest związane z nieznacznym podwyższeniem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel/etynyloestradiol (LNG/EE).**

- **Na podstawie tych wyników szacuje się, że roczne ryzyko wystąpienia ŻChZZ u kobiet przyjmujących dienogest z etynyloestradiolem wynosi 8–11 przypadków ŻChZZ na 10 000 kobiet.**

- **Dla porównania ryzyko to wynosi rocznie 5–7 przypadków ŻChZZ na 10 000 kobiet stosujących złożony hormonalny środek antykoncepcyjny zawierający lewonorgestrel, noretysteron lub norgestymat oraz 2 przypadki ŻChZZ na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.**

- **U większości kobiet, korzyści wynikające ze stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych przewyższają ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Jednak decyzja o przepisaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych powinna uwzględniać indywidualne czynniki ryzyka występujące aktualnie u danej kobiety, a w szczególności czynniki ryzyka ŻChZZ, a także ryzyko wystąpienia ŻChZZ w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.**

- **Lekarze przepisujący te środki powinni zwracać uwagę kobiet na objawy przedmiotowe i podmiotowe ŻChZZ oraz tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych (ATE) – objawy te należy przedstawić kobiecie w chwili przepisywania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a następnie regularnie poddawać ponownej ocenie indywidualne czynniki ryzyka.**

- **Dodatkowe dokumenty zawierające wytyczne tj. *Pytania i odpowiedzi dotyczące stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w postaci tabletek, plastrów i pierścieni – najnowsze informacje dla kobiet* są również zaktualizowane w celu odzwierciedlenia aktualnego stanu wiedzy w oparciu o dostępne dane, a także w celu zapewnienia jak największej przejrzystości informacji.**

Podstawowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest/etynyloestradiol są zatwierdzone do stosowania w doustnej antykoncepcji hormonalnej oraz w leczeniu trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

Niedawno przeprowadzona metaanaliza czterech badań obserwacyjnych wykazała, że stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest/etynyloestradiol było związane z nieco wyższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel/etynyloestradiol.

Wszystkie cztery badania włączone do metaanalizy były dużymi, kontrolowanymi, prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi, które obejmowały serię kohort. Ogółem, zestaw analiz obejmował dane uzyskane w grupie 228 122 kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Europejskie uczestniczki badania stosowały DNG/EE i LNG/EE (tylko preparaty zawierające 30 µg EE) przez odpowiednio 38 708 kobietolat oraz 45 359 kobietolat.

W wyniku metaanalizy uzyskano skorygowany współczynnik ryzyka wynoszący 1,57 (95% przedział ufności: 1,07–2,30) dla ryzyka ŻChZZ w przypadku stosowania dienogestu w połączeniu z etynyloestradiolem w porównaniu ze stosowaniem lewonorgestrelu w połączeniu z etynyloestradiolem. Na podstawie tych wyników szacuje się, że roczne ryzyko wystąpienia ŻChZZ u kobiet przyjmujących dienogest w połączeniu z etynyloestradiolem wynosi 8–11 przypadków ŻChZZ na 10 000 kobiet. Roczne ryzyko wystąpienia ŻChZZ u zdrowych kobiet stosujących złożony hormonalny środek antykoncepcyjny zawierający etynyloestradiol w połączeniu z lewonorgestrelem, norgestimatem lub noretysteronem szacuje się na 5–7 przypadków ŻChZZ na 10 000 kobiet rocznie. Roczne ryzyko wystąpienia ŻChZZ u zdrowych kobiet, które nie stosują złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, szacuje się na 2 przypadki ŻChZZ na 10 000 kobiet rocznie (patrz tabela 1 poniżej).

Ryzyko ŻChZZ (zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej) wśród kobiet stosujących różne złożone hormonalne środki antykoncepcyjne oceniano w wielu badaniach.
Na podstawie całości danych stwierdzono, że ryzyko ŻChZZ nieznacznie się różni w zależności od produktu – produkty związane z niższym ryzykiem zawierają progestageny - lewonorgestrel, noretysteron i norgestimat.

W Tabeli 1. przedstawiono wyniki oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ związanego ze stosowaniem różnych produktów złożonych zawierających etynyloestradiol z progestagenem w porównaniu z ryzykiem związanym ze stosowaniem tabletek zawierających lewonorgestrel.

W porównaniu z okresem ciąży i okresem poporodowym ryzyko wystąpienia ŻChZZ związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jest mniejsze.

Tabela 1: Ryzyko wystąpienia ŻChZZ w związku ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (nowe informacje przedstawiono czcionką pogrubioną):

Progestagen w złożonym hormonalnym środku antykoncepcyjnym (w skojarzeniu z etynyloestradiolem, jeśli nie podano inaczej)	**Ryzyko względne w porównaniu z lewonorgestrelem**	**Szacunkowa częstość występowania (na 10 000 kobiet na rok stosowania)**
Kobieta niebędąca w ciąży i niestosująca złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych	–	2
Lewonorgestrel	Ref.	5–7
Norgestymat / Noretysteron	1,0	5–7
Dienogest	**1,6**	**8–11**
Gestoden / Dezogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonorgestrel/ Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadynon / Octan nomegestrolu (E2)	Dane wymagające potwierdzenia	Dane wymagające potwierdzenia

E2 – estradiol

Lekarze przepisujący lek udzielając kobiecie porady dotyczącej najwłaściwszej dla niej metody antykoncepcyjnej powinni znać aktualne druki informacyjne produktu oraz wytyczne kliniczne. Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ w porównaniu do sytuacji, gdy kobieta nie stosuje takich leków. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest największe w pierwszym roku stosowania każdego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego oraz po ponownym jego włączeniu po przerwie trwającej 4 tygodnie lub dłużej. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest także większe przy współistnieniu indywidualnych czynników ryzyka. Czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ zmieniają się w czasie, dlatego należy okresowo przeprowadzać ponowną ocenę ryzyka u poszczególnych kobiet. W celu ułatwienia wcześniejszego rozpoznania, wszystkie kobiety z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy zapytać, czy przyjmują jakiekolwiek leki lub czy „przyjmują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne". Należy pamiętać, że w istotnym odsetku powikłania zakrzepowo-zatorowe nie są poprzedzone żadnymi wyraźnymi objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi.

Produkty zawierające lewonorgestrel, norgestimat lub noretysteron są związane z najniższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ. Inne produkty, takie jak zawierające dienogest/etynyloestradiol, mogą wiązać się z nawet 1,6-krotnie wyższym ryzykiem. Decyzję o zastosowaniu jakiegokolwiek produktu innego niż produkt związany z najniższym ryzykiem

ŻChZZ należy podjąć dopiero po omówieniu tej kwestii z kobietą i upewnieniu się, że rozumie ona, jakie jest ryzyko ŻChZZ w przypadku stosowania produktów zawierających dienogest/etynyloestradiol, w jaki sposób jej aktualnie czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko, a także że ryzyko to jest najwyższe w pierwszym roku stosowania tego typu środków antykoncepcyjnych.

Druki informacyjne produktów zawierających dienogest/etynyloestradiol zostaną zaktualizowane w celu odzwierciedlenia aktualnego stanu wiedzy w oparciu o dostępne dane, a także w celu osiągnięcia maksymalnej przejrzystości informacji.

Zgłaszanie działań niepożądanych:

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel. (22) 492 13 01
Faks: (22) 492 13 09
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny na stronie:
http://dn.urpl.gov.pl/dn-zgloszenia-dzialan-niepozadanych

z up. Prezesa
WICEPREZES
ds. Produktów Leczniczych
Marcin Kołakowski

Kontakt z właściwym podmiotem odpowiedzialnym
Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu leczniczego	Dane kontaktowe
Bayer AG	Jeanine	Bayer Sp. z o. o. Al. Jerozolimskie 158 02-326 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: dsiciomspoland@bayer.com tel.: +48 668 227 990 faks: +48 22 572 39 94
Zentiva k.s.	Bonadea	Zentiva Polska Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: informacja.medyczna@zentiva.com tel.: +48 22 375 92 00
SUN-FARM Sp. z o.o.	Dorin	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: sunalert@sunfarm.pl tel.: +48 22 350 66 69 faks: +48 22 350 77 03
Symphar sp. z o.o.	Aidee	Symphar sp. z o.o. ul. Koszykowa 65 00-667 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pv@symphar.com tel.: +48 22 822 93 06 faks: +48 22 823 05 49
DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH	Dionelle	Kadefarm Sp. z o. o. ul. Gipsowa 18, Sierosław 62-080 Tarnowo Podgórne Zgłaszanie działań niepożądanych:

		e-mail: kadefarm@kadefarm.pl tel.: +48 61 862 99 43 faks: +48 61 868 39 42
Exeltis Poland Sp. z o.o.	Atywia Atywia Daily	Exeltis Poland Sp. z o.o. ul. Szamocka 8 01-748 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: dzialania.niepozadane@exeltis.com tel.: +48 22 822 74 31 faks: +48 22 822 14 45
AXXON Sp. z o.o.	Astha	AXXON Sp. z o.o. ul. Baletowa 30 02-867 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: phv@axxon-pharma.pl tel.: +48 22 855 40 93 faks: +48 22 855 40 95

Wyżej wymieniony komunikat został opracowany we współpracy URPLWMiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

Załączniki dostępne na stronie URPLWMiPB: www.urpl.gov.pl

- Lista kontrolna dla osób przepisujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.
- Pytania i odpowiedzi dotyczące stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w postaci tabletek, plastrów i pierścieni – najnowsze informacje dla kobiet (uaktualniony dokument).
- Karta informacyjna dla pacjentek.
- Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia – Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne: świadomość zróżnicowanego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych pomiędzy produktami oraz znaczenia indywidualnych czynników ryzyka i zwrócenie uwagi na objawy podmiotowe i przedmiotowe powikłań zakrzepowo-zatorowych (poprzedni komunikat, 2014 r.).