

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Klormadinonacetat in etinilestradiol (Belara▼): ocena tveganja za vensko trombembolijo pri ženskah, ki jemljejo kombinirano hormonsko kontracepcijo s klormadinonacetatom in etinilestradiolom

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želi družba Gedeon Richter Plc. obvestiti o naslednjem:

Povzetek

- **Retrospektivna kohortna študija RIVET-RCS¹ je pokazala, da imajo lahko ženske, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive (angl. *combined hormonal contraceptives*, CHC), ki vsebujejo klormadinonacetat/etinilestradiol, kot je zdravilo Belara, rahlo povečano (1,25-krat) tveganje za vensko trombembolijo (VTE) v primerjavi s tistimi, ki jemljejo levonorgestrel.**
- **Na podlagi teh rezultatov je tveganje za pojav VTE pri ženskah, ki jemljejo klormadinonacetat/etinilestradiol, ocenjeno na 6–9 primerov VTE od 10.000 žensk na leto.**
- **V primerjavi s tem imajo ženske, ki uporabljajo CHC z manjšim tveganjem za VTE, ki vsebujejo levonorgestrel, noretisteron ali norgestim, letno incidenco 5–7 primerov VTE na 10.000 žensk in ženske, ki ne uporabljajo CHC, letno incidenco do 2 primera VTE na 10.000 žensk.**
- **Pri večini žensk bo korist uporabe CHC pretehtala tveganje za resne neželene učinke. Kljub temu pa je pri predpisovanju CHC treba skrbno upoštevati obstoječe dejavnike tveganja pri posamezni ženski, predvsem za VTE, in kakšno je tveganje za VTE v primerjavi s tveganjem pri drugih CHC.**
- **Zdravniki morajo izboljšati ozaveščenost in vsako žensko, ki ji predpišejo CHC, seznaniti z znaki in simptomi VTE in arterijske trombembolije (ATE) ter redno ponovno ovrednotiti posamezne dejavnike tveganja. Zdravnike opozarjamo, da se pri znatnem deležu trombembolij značilni znaki in simptomi predhodno ne pojavijo.**

Dodatne informacije glede varnosti in priporočila

Zdravilo Belara vsebuje klormadinonacetat/etinilestradiol in je indicirano za hormonsko kontracepcijo.

Združena analiza podatkov v študiji RIVET-RCS je temeljila na štirih prospektivnih neintervencijskih kohortnih študijah, v katerih je sodelovalo 257.481 uporabnic CHC s klormadinonacetatom ali levonorgestrelom, vključno z 12.710 ženskami, izpostavljenimi 2 mg klormadinonacetata/0,03 mg

¹ [Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism with the Use of Combined Oral Contraceptives Containing Chlormadinone Acetate \(CMA\)/Ethinylestradiol \(EE\) and Levonorgestrel \(LNG\)/Ethinylestradiol](#)

etinilestradiola, in 18.669 ženskami, izpostavljenimi 0,15 mg levonorgestrela/0,03 mg etinilestradiola, ki so jih spremljali 25.457 oziroma 33.710 žensk-let.

Ker vse te študije niso posegale v predpisovanje lečečih zdravnikov in so odražale rutinsko uporabo kontraceptivov pri preko 200.000 ženskah v rodni dobi v širokem geografskem razponu, ki je pokrival 12 evropskih držav ter ZDA/Kanado, se šteje, da je generalizacija teh rezultatov velika. Ti podatki ponujajo izčrpen vpogled v varnostni profil klormadinonacetata 2 mg in levonorgestrela 0,15 mg, v kombinaciji z 0,03 mg etinilestradiola, in omogočajo oceno tveganja za VTE pri teh uporabnicah.

Študija je pokazala prilagojeno relativno tveganje 1,25 (95 % interval zaupanja 0,72 – 2,14) za VTE pri klormadinonacetatu v kombinaciji z etinilestradiolom v primerjavi z levonorgestrelom z etinilestradiolom. Zaradi intervala zaupanja dvakratnega povečanja tveganja ni bilo možno izključiti. Na podlagi teh rezultatov je tveganje za VTE pri ženskah, ki jemljejo klormadinonacetat z etinilestradiolom, ocenjeno na 6–9 primerov VTE od 10.000 žensk na leto. Tveganje za VTE pri zdravih ženskah, ki uporabljajo CHC z levonorgestrelom, norgestimatom ali noretisteronom v kombinaciji z etinilestradiolom, je ocenjeno na 5–7 primerov VTE od 10.000 žensk na leto. Tveganje za VTE pri zdravih ženskah, ki ne uporabljajo CHC, je ocenjeno na 2 primera VTE od 10.000 žensk na leto (glejte spodnjo preglednico).

Mnoge študije so ocenjevale tveganje za VTE (globoko vensko trombozo, pljučno embolijo) pri uporabnicah različnih CHC. Glede na skupne podatke je bilo ugotovljeno, da se tveganje za VTE rahlo razlikuje med zdravili, pri čemer imajo najmanjše tveganje tista, ki vsebujejo progestagene levonorgestrel, noretisteron in norgestimat. Zdravila, ki vsebujejo klormadinonacetat, kot je zdravilo Belara, imajo lahko do 1,25-krat večje tveganje.

Ocene tveganja za VTE pri uporabi številnih kombinacij etinilestradiola/progestagena v primerjavi s tveganjem, povezanim z uporabo tablet z levonorgestrelom, prikazuje preglednica 1.

Tveganje za VTE pri uporabi CHC je manjše kot pričakovano tveganje za VTE pri ženskah med nosečnostjo in v obdobju po porodu.

Preglednica 1 Tveganje za VTE pri uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov (novi podatki v krepkem tisku)

Progestagen v CHC (v kombinaciji z etinilestradiolom, razen če je navedeno drugače)	Relativno tveganje v primerjavi z levonorgestrelom	Ocenjena incidenca (na 10.000 žensk na leto uporabe)
ženske, ki ne uporabljajo CHC in niso noseče	-	2
levonorgestrel	referenca	5-7
norgestimat/noretisteron	1,0	5-7
nomegestrol (z estradiolom)	približno enako kot pri drugih CHC, vključno s CHC, ki vsebujejo levonorgestrel	
dienogest (z estradiolvaleratom)	približno enako kot pri drugih CHC, vključno s CHC, ki vsebujejo levonorgestrel	
klormadinonacetat	1,25	6-9
dienogest	1,6	8-11
gestoden/dezogestrel/drospirenon	1,5-2,0	9-12
etonorgestrel/norelgestromin	1,0-2,0	6-12

Pri izbiri najustreznejše vrste kontraceptiva za posamezno žensko je potrebno poznati veljavne informacije o zdravilu in klinične smernice. Uporaba katerega koli CHC poveča tveganje za VTE v

primerjavi z neuporabo. Tveganje je največje v prvem letu uporabe katerega koli CHC oziroma po ponovnem začetku uporabe CHC po 4 ali več tednih premora. Tveganje za VTE je večje tudi v prisotnosti intrinzičnih dejavnikov tveganja. Dejavniki tveganja za VTE se spreminjajo s časom, zato je treba tveganje pri vsaki posamezni ženski redno ocenjevati. Za zgodnejše odkrivanje VTE je treba vsako žensko z znaki ali simptomi vprašati, ali jemlje kakšna zdravila in "ali uporablja kombinirane hormonske kontraceptive".

Odločitev za uporabo katerega koli CHC, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe.

Informacije o zdravilu Belara bodo posodobljene tako, da bodo odražale nove ugotovitve glede tveganja za VTE.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Belara, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način, naveden na spletni strani JAZMP (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o katerem koli neželenem učinku zdravila.

Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Gedeon Richter d. o. o.

Verovškova ulica 55, Ljubljana, 1000 Ljubljana

elektronski naslov: medinfo.si@gedeonrichter.eu, telefon: +386 1 430 50 50

S spoštovanjem,

mag. Tea Gašperšič Oblak, mag. farm.

Direktorica