

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Yhdistelmäehkäisyvalmisteet: Ota huomioon tromboemboliariskin erot eri valmisteiden välillä ja yksilöllisten riskitekijöiden merkitys, ja ole tarkkaavainen mahdollisen tromboembolian oireiden varalta.

En svenskspråkig version av meddelandet finns tillgänglig på Fimeas webbsida http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatiiedotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet eller kan tillfrågas från marknadsföraren (se kontaktuppgifter nedan).

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tässä kirjeessä kerrotaan tiettyihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin¹ liittyvän tromboemboliariskin arvioinnin tuloksista Euroopan maissa ja viimeisimmästä tutkimusnäytöstä. Kirje on tarkoitettu kaikille ehkäisyvalmisteita määrääville henkilöille ja niille terveydenhuollon ammattilaisille, joille saattaa työssään tulla eteen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden mahdollisesti aiheuttama tromboembolia. Kirjeen sisällöstä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA), myyntiluvanhaltijoiden ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kesken.

Yhteenveto

- **Arvioinnissa vahvistui aiempi käsitys siitä, että laskimotromboembolian (VTE) riski on pieni kaikkien pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradiolia < 50 mikrog) käytön yhteydessä.**
- **Laskimotromboembolian (VTE) riskin eroista eri yhdistelmäehkäisyvalmisteiden välillä on selvää näyttöä, ja riskin suuruus riippuu valmisteiden sisältämästä progestiinista. Tällä hetkellä saatavien tietojen perusteella levonorgestreelia, noretisteronia tai norgestimaattia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden VTE:n riski on pienin (ks. taulukko 1).**
- **Yhdistelmäehkäisyvalmisteita määrättäessä tulee kiinnittää huomiota naisen yksilöllisiin riskitekijöihin, etenkin laskimotromboembolian (VTE) riskitekijöihin, ja eri valmisteiden eroihin VTE:n riskin suhteen.**
- **Naisen ei tarvitse lopettaa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöä, jos haittoja ei ole esiintynyt.**
- **Ei ole näyttöä siitä, että eri pieniannoksisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradiolia < 50 mikrog) välillä olisi eroa valtimotromboembolian (ATE) riskin osalta.**
- **Useimmilla naisilla yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvät edut ovat selvästi suuremmat kuin niiden käyttöön liittyvien vakavien haittavaikutusten riski. On tärkeää kiinnittää huomiota naisen yksilöllisiin riskitekijöihin ja niiden säännölliseen seurantaan. Samalla tulee lisätä tietoisuutta laskimo- ja valtimotromboembolian merkeistä ja oireista, joista tulisi kertoa naiselle yhdistelmäehkäisyvalmistetta määrättäessä.**
- **Harkitse aina yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvän tromboembolian mahdollisuutta, jos naisella on siihen viittaavia oireita.**

Lisätietoja turvallisuustiedoista ja suositukset

Laskimotromboembolian (VTE) (syvän laskimotukoksen, keuhkoembolian) riskiä on arvioitu monissa tutkimuksissa eri yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä. Kokonaistulosten perusteella VTE:n riskissä on eroa eri valmisteiden välillä – riski on pienempi valmisteilla, joiden sisältämä progestiini on levonorgestreeli, noretisteroni tai norgestimaatti. Joistakin valmisteista ei tällä hetkellä ole saatavilla riittävästi tietoa, jotta voitaisiin sanoa, millainen niiden riski on pienemmän riskin valmisteisiin verrattuna.

¹ Yhdistelmäehkäisyvalmisteet, jotka sisältävät etinyyliestradiolia tai estradiolia yhdistettynä klormadinoniin, desogestreeliin, dienogestiin, drospirenoniin, etonogestreeliin, gestodeeniin, nomegestroliin, norelgestromiiniin tai norgestimaattiin.

Taulukossa 1 on esitetty parhaat arviot etinyyliestradiolin ja progestiinin eri yhdistelmien VTE:n riskistä verrattuna levonorgestreelia sisältävien ehkäisytablettien riskiin.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvä VTE:n riski on pienempi kuin raskauden aikainen ja synnytyksen jälkeinen riski.

Taulukko 1: Yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyvä laskimotromboemboolian (VTE) riski

Valmisteen sisältämä progestiini (yhdistettynä etinyyliestradioliin, jollei muuta ilmoiteta)	Suhteellinen riski vs. levonorgestreeli	Arvioitu ilmaantuvuus (per 10 000 naista per käyttövuosi)
Nainen, joka ei ole raskaana eikä käytä yhdistelmäehkäisyvalmisteita	-	2
Levonorgestreeli	referenssi	5–7
Norgestimaatti / Noretisteroni	1,0	5–7
Gestodeeni / Desogestreeli / Drospirenoni	1,5–2,0	9–12
Etonogestreeli / Norelgestromiini	1,0–2,0	6–12
Klormadinoni / Dienogesti / Nomegestroliasetaatti (E2)	Vahvistamaton ¹	Vahvistamaton ¹

E2 – estradioli

¹ Lisätutkimukset riskiarvioon riittävän tiedon keräämiseksi ovat käynnissä tai suunnitteilla näille tuotteille.

Ehkäisyvalmisteita määrävien lääkärin tulisi olla tietoisia valmisteyhteenvedon sisältämistä tiedoista ja kliinisistä ohjeista keskustellessaan kullekin naiselle sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.

Laskimotromboemboolian (VTE) riski on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona nainen käyttää mitä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään, tai kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen. VTE:n riski on myös tavallista suurempi, jos naisella on yksilöllisiä riskitekijöitä. VTE:n riskitekijät muuttuvat ajan myötä, ja naisen riski tulisi arvioida uudelleen säännöllisin väliajoin. Varhaisen diagnoosin helpottamiseksi on kysyttävä jokaiselta naiselta, jolla on VTE:n merkkejä tai oireita, käyttäkö hän jotain lääkitystä *tai yhdistelmäehkäisyvalmistetta*. On hyvä muistaa, että huomattava osa tromboembolioista kehittyy ilman selviä ennakkomerkkejä tai -oireita.

Myös valtimotromboemboolian (ATE) (sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön) riskin tiedetään olevan suurentunut yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä. Saatavilla ei ole kuitenkaan riittävästi tietoa osoittamaan, vaihtelee riskin suuruus eri valmisteiden välillä.

Ennen valmisteen valintaa, naisen kanssa on keskusteltava, millainen laskimotromboemboolian riski eri valmisteisiin liittyy, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat laskimo- ja valtimotromboemboolian riskiin ja millaiset ovat naisen omat toiveet ehkäisyyn suhteen.

Valmisteyhteenvedon tiedot päivitetään vastaamaan nykyistä tutkimusnäyttöä, ja tiedot pyritään esittämään mahdollisimman selvästi. Tässä yhteydessä päivitetään myös laskimotromboemboolian (VTE) perustasoa kuvaavat luvut nykyisten tietojen mukaisiksi. Aiempaa suuremmat luvut johtuvat todennäköisesti VTE:n diagnosoinnin ja raportoinnin kehittymisestä sekä liikalihavuuden lisääntymisestä.

Raportointipyyntö

Ilmoita Fimealle kaikista valmisteiden käyttöön mahdollisesti liittyvistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

Valmisteisiin liittyvistä haittavaikutuksista voi ilmoittaa myös valmisteen myyntiluvan haltijalle.

Myyntiluvanhaltijan yhteystiedot

Myyntiluvanhaltija	Valmistenimi		Haittavaikutusraportointi	Lisätietokyselyt
Bayer Oy	FEMODEN, FLEXYESS, LINATERA, LIOFORA, MELIANE, MIRELLE, PALANDRA, QLAIRA, TRI-FEMODEN, YASMIN, YASMINELLE, YAZ	☎ @ www	020 785 21 drugsafety.finland@bayer.com www.bayer.fi	020 785 8222 medinfo@bayer.fi
Gedeon Richter plc	MIDIANA	☎ @	09 23195191 drugsafety.fi@gedeonrichter.eu	09 23195191 medinfo.fi@gedeonrichter.eu
Janssen-Cilag Oy	CILEST, EVRA	☎ @ www	drugsafetynordic@its.jnj.com	020 753 1300 jacfi@its.jnj.com www.janssen.fi
N.V. Organon	GRACIAL, MARVELON, NUVARING	☎ @	09 804 650 finland.pharmacovigilance@merck.com	09 804 650 medinfo.msd@merck.com
Organon (Ireland) Ltd	MERCILON	☎ @	09 804 650 finland.pharmacovigilance@merck.com	09 804 650 medinfo.msd@merck.com
Orifarm Generics A/S	MINERO, MODINA	☎ @ www	09 774 6870 info@orifarm.com	09 774 6870 info@orifarm.com www.orifarm.fi
Orifarm Oy	MERCILON, YASMIN	☎ @ www	09 774 6870 info@orifarm.com	09 774 6870 info@orifarm.com www.orifarm.fi
Paranova Oy	CILEST, FEMODEN, HARMONET, MARVELON, MELIANE, MERCILON, MINULET, YASMIN	☎ @ www	09 439 1850 / 040 630 3480 info@paranova.fi www.paranova.fi	09 439 1850 info@paranova.fi www.paranova.fi
Pfizer Oy	HARMONET, MINULET	☎ @	09 430 040 FIN.AEReporting@pfizer.com	09 430 040 MedinfoFinland@pfizer.com
ratiopharm GmbH	GESTODILAT	☎ @ www	020 180 5900 safety.finland@ratiopharm.fi www.ratiopharm.fi	020 180 5931 safety.finland@ratiopharm.fi
Sandoz A/S	STEFAMINELLE, TASMINETTA	☎ @	010 613 3400 info.suomi@sandoz.com	010 613 3415
Stragen Nordic A/S	GESTINYL	☎ @	02 736 0078 info@stragen.fi	02 736 0078 info@stragen.fi
Theramex S.r.l.	ZOELY	☎ @	09 804 650 finland.pharmacovigilance@merck.com	09 804 650 medinfo.msd@merck.com

21.1.2014

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Kombinerade preventivmedel: Beakta skillnaderna i tromboembolirisk mellan olika preparat samt betydelsen av de individuella riskfaktorerna, och var uppmärksam på möjliga symtom på tromboemboli.

Bästa hälsovårdspersonal

Det här brevet innehåller information om resultat av de europeiska ländernas gemensamma utvärdering av risken för tromboemboli i samband med vissa kombinerade preventivmedel¹ samt information om de senaste forskningsresultaten. Brevet är riktat till alla som ordinerar preventivmedel samt övrig hälsovårdspersonal som i sitt arbete kan komma i kontakt med fall av tromboemboli som eventuellt orsakats av kombinerade preventivmedel. Brevets innehåll har fastställts genom ett samarbete mellan europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), innehavarna av godkännande för försäljning och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea.

Sammanfattning

- **Utvärderingen bekräftade den tidigare uppfattningen enligt vilken risken för venös tromboemboli (VTE) är liten vid användning av samtliga kombinerade preventivmedel av lågdostyp (<50 mikrogram etinylestradiol).**
- **Det finns tydlig belägg för att risken för venös tromboemboli (VTE) skiljer mellan olika kombinerade preventivmedel, och riskens storlek beror på vilket gestagen preparatet innehåller. På basen av tillgängliga data är risken för VTE lägst vid användning av kombinerade preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant (se tabell 1).**
- **Vid ordination av kombinerade preventivmedel bör man vara uppmärksam på kvinnans individuella riskfaktorer, i synnerhet riskfaktorer för venös tromboemboli (VTE), och skillnaderna mellan olika preparat avseende risken för VTE.**
- **Kvinnan behöver inte avsluta sin behandling med kombinerade preventivmedel om inga negativa effekter har observerats.**
- **Det finns inga belägg för skillnader i risken för arteriell tromboemboli (ATE) mellan olika kombinerade preventivmedel av lågdostyp (<50 mikrogram etinylestradiol).**
- **Hos flertalet kvinnor är fördelarna med användning av kombinerade preventivmedel klart större än den risk för allvarliga biverkningar som dessa innebär. Det är viktigt att beakta kvinnans individuella riskfaktorer och regelbundet följa upp dessa. Samtidigt skall man öka medvetenheten om tecken och symtom på venös och arteriell tromboemboli och informera kvinnan om dessa då kombinerade preventivmedel ordinerar.**
- **Överväg alltid möjligheten att kvinnan drabbats av tromboemboli p.g.a. användning av kombinerade preventivmedel om hon uppvisar symtom som tyder på detta.**

Ytterligare information om säkerhet och rekommendationer

Risken för venös tromboemboli (VTE) (djup ventrombos, lungemboli) har utvärderats i många studier där patienterna använt olika kombinerade preventivmedel. På basen av de sammantagna resultaten föreligger det skillnader i risk för VTE mellan olika preparat – risken är mindre med preparat som innehåller någon av gestagenerna levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant. För en del preparat finns det för närvarande inte tillräckliga data för att man skall kunna jämföra deras risk med andra preparat som medför en lägre risk.

I tabell 1 presenteras de bästa bedömningarna av VTE-risken för olika kombinationer av etinylestradiol och gestagen jämfört med risken för p-piller som innehåller levonorgestrel.

¹ Kombinerade preventivmedel som innehåller etinylestradiol eller estradiol i kombination med klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, nomegestrol, norelgestromin eller norgestimant.

VTE-risken för de kombinerade preventivmedlen är mindre än den risk som föreligger under graviditet samt efter förlossning.

Tabell 1: Risk för venös tromboemboli (VTE) i samband med kombinerade preventivmedel

Preparatets gestagenkomponent (i kombination med etinylestradiol om inte annat anges)	Relativ risk jämfört med levonorgestrel	Uppskattad incidens (per 10 000 kvinnor per användningsår)
En kvinna som inte är gravid och inte använder kombinerade preventivmedel	-	2
Levonorgestrel	referens	5–7
Norgestimat / Noretisteron	1,0	5–7
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Klormadinon / Dienogest / Nomegestrolacetat (E2)	Obekräftad ¹	Obekräftad ¹

E2 – estradiol

¹ Ytterligare studier för insamling av tillräckliga data för riskbedömning pågår eller planeras för närvarande för de här produkterna.

Läkare som ordinerar preventivmedel bör vara medvetna om aktuell produktresumé och gällande kliniska riktlinjer då de diskuterar vilken preventivmetod som passar den enskilda kvinnan. Risken för venös tromboemboli (VTE) är störst under det första året som kvinnan använder vilket som helst kombinerat preventivmedel för första gången i sitt liv, eller då användningen av ett kombinerat preventivmedel återupptas efter minst 4 veckors paus. Risken för VTE är också förhöjd om kvinnan har individuella riskfaktorer. Riskfaktorerna för VTE förändras över tiden och kvinnans risk bör omprövas regelbundet. För att underlätta en tidig diagnos bör varje kvinna som uppvisar tecken eller symptom på VTE tillfrågas om hon använder något läkemedel *eller kombinerat preventivmedel*. Det är värt att komma ihåg att en betydande del av tromboembolifallen utvecklas utan att föregås av klara tecken eller symptom.

Det är känt att risken för arteriell tromboemboli (ATE) (hjärtinfarkt, hjärncirkulationsstörning) också är förhöjd i samband med användning av kombinerade preventivmedel. Tillgängliga data är dock inte tillräckliga för att visa om det finns skillnader mellan olika preparat vad gäller denna risk.

Före val av preparat bör man diskutera med kvinnan angående vilken risk för venös tromboemboli de olika preparaten innebär och hur hennes befintliga riskfaktorer påverkar risken för venös och arteriell tromboemboli samt för att klargöra hennes egna preferenser beträffande förhindring av graviditet.

Produktresumén uppdateras så att den motsvarar gällande forskningsresultat och så att informationen presenteras så klart som möjligt. I samband med detta uppdateras även värdena för basnivån av venös tromboemboli enligt gällande uppgifter. Värdena är större än tidigare, vilket troligen beror på att diagnostiseringen och rapporteringen av VTE utvecklats samt på en ökad förekomst av fetma.

Uppmaning att rapportera

Rapportera alla biverkningar som eventuellt kan förknippas med preparaten till Fimea:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

Biverkningar som förekommer i samband med preparaten kan även rapporteras till innehavaren av godkännande för försäljning.

Kontaktuppgifter för innehavare av godkännande för försäljning

Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn		Rapportering av biverkningar	Tillägsfrågor
Bayer Oy	FEMODEN, FLEXYESS, LINATERA, LIOFORA, MELIANE, MIRELLE, PALANDRA, QLAIRA, TRI-FEMODEN, YASMIN, YASMINELLE, YAZ	☎ @ www	020 785 21 drugsafety.finland@bayer.com www.bayer.fi	020 785 8222 medinfo@bayer.fi
Gedeon Richter plc	MIDIANA	☎ @	09 23195191 drugsafety.fi@gedeonrichter.eu	09 23195191 medinfo.fi@gedeonrichter.eu
Janssen-Cilag Oy	CILEST, EVRA	☎ @ www	drugsafetynordic@its.jnj.com	020 753 1300 jacfi@its.jnj.com www.janssen.fi
N.V. Organon	GRACIAL, MARVELON, NUVARING	☎ @	09 804 650 finland.pharmacovigilance@merck.com	09 804 650 medinfo.msd@merck.com
Organon (Ireland) Ltd	MERCILON	☎ @	09 804 650 finland.pharmacovigilance@merck.com	09 804 650 medinfo.msd@merck.com
Orifarm Generics A/S	MINERO, MODINA	☎ @ www	09 774 6870 info@orifarm.com	09 774 6870 info@orifarm.com www.orifarm.fi
Orifarm Oy	MERCILON, YASMIN	☎ @ www	09 774 6870 info@orifarm.com	09 774 6870 info@orifarm.com www.orifarm.fi
Paranova Oy	FEMODEN, HARMONET, MARVELON, MELIANE, MERCILON, MINULET, YASMIN	☎ @ www	09 439 1850 / 040 630 3480 info@paranova.fi www.paranova.fi	09 439 1850 info@paranova.fi www.paranova.fi
Pfizer Oy	HARMONET, MINULET	☎ @	09 430 040 FIN.AEReporting@pfizer.com	09 430 040 MedinfoFinland@pfizer.com
ratiopharm GmbH	GESTODILAT	☎ @ www	020 180 5900 safety.finland@ratiopharm.fi www.ratiopharm.fi	020 180 5931 safety.finland@ratiopharm.fi
Sandoz A/S	STEFAMINELLE, TASMINETTA	☎ @	010 613 3400 info.suomi@sandoz.com	010 613 3415
Stragen Nordic A/S	GESTINYL	☎ @	02 736 0078 info@stragen.fi	02 736 0078 info@stragen.fi
Theramex S.r.l.	ZOELY	☎ @	09 804 650 finland.pharmacovigilance@merck.com	09 804 650 medinfo.msd@merck.com