

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

27 januari 2014

Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars

Gecombineerde hormonale contraceptiva:

Wees u bewust van het verschil in risico op trombo-embolie tussen de producten, het belang van de individuele risicofactoren en blij alert voor tekenen en symptomen

Geachte Dokter,
Geachte Apotheker,

Met deze brief willen wij u informeren over de resultaten van een Europese herziening en de meest recente gegevens omtrent het risico op trombo-embolie in associatie met bepaalde gecombineerde hormonale contraceptiva¹. Deze brief is bedoeld voor alle voorschrijvers van contraceptiva en voor elke gezondheidszorgbeoefenaar die geconfronteerd kan worden met een mogelijke trombo-embolie door gecombineerde hormonale contraceptiva. De informatie in deze brief werd overeengekomen met het Europees geneesmiddelenbureau (EMA), de vergunninghouders en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg).

Samenvatting:

- **Deze herziening bevestigt de eerdere bevinding dat het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) met alle laaggedoseerde gecombineerde hormonale contraceptiva (ethinylestradiol < 50 µg) klein is.**
- **Er is voldoende bewijs voor de verschillen in risico op VTE tussen gecombineerde hormonale contraceptiva, afhankelijk van het type progestageen dat ze bevatten. De huidige beschikbare gegevens tonen aan dat producten die het progestageen levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat bevatten, het laagste risico op VTE hebben van de gecombineerde hormonale contraceptiva (zie tabel 1 hieronder).**
- **Wanneer een gecombineerd hormonaal contraceptivum wordt voorgeschreven, moet aandacht besteed worden aan de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder aan die factoren die betrekking hebben tot VTE, en het verschil in risico op VTE tussen de producten.**
- **Een vrouw die reeds zonder problemen een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruikt, hoeft niet te stoppen met het gebruik ervan.**
- **Er is geen bewijs voor verschillen tussen de laaggedoseerde gecombineerde hormonale contraceptiva (ethinylestradiol < 50 µg) wat betreft hun risico op arteriële trombo-embolie (ATE).**
- **Bij de meeste vrouwen zijn de voordelen geassocieerd met het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva veel groter dan het risico op ernstige bijwerkingen. De focus is nu gericht op het benadrukken van het belang van de individuele risicofactoren van elke vrouw, en de noodzaak om deze regelmatig te herbeoordelen, evenals de bewustmaking van de tekenen en de symptomen van VTE en ATE die aan de vrouwen moeten worden uitgelegd wanneer een gecombineerd hormonaal contraceptivum wordt voorgeschreven.**
- **Wanneer een vrouw symptomen vertoont, houd altijd rekening met de mogelijkheid van een trombo-embolie geassocieerd met het gebruik van een gecombineerd hormonaal contraceptivum.**
- **Aanvullende voorlichtingsdocumenten werden ontwikkeld om de consultaties te vergemakkelijken, waaronder een checklist die voorschrijvers kunnen doorlopen met de vrouw om er zeker van te zijn dat een gecombineerd hormonaal contraceptivum geschikt is. Ook werd een kaart ontwikkeld die de belangrijke tekenen en symptomen van VTE en ATE waar vrouwen zich van bewust moeten zijn, weergeeft.**

Meer informatie over de veiligheid en over de aanbevelingen

Vele studies hebben het risico op VTE (diep veneuze trombose, longembolie) bij gebruiksters van verschillende gecombineerde hormonale contraceptiva onderzocht. Op basis van de totaliteit van de gegevens werd geconcludeerd dat het VTE-risico verschilt van product tot product - de producten met een lager risico zijn diegene die de progestagenen levonorgestrel, norethisteron en norgestimaat bevatten. Voor sommige producten zijn er momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om te weten wat het risico is vergeleken met de lagere risico-producten.

Tabel 1 geeft een overzicht weer van de beste schattingen van het risico op VTE bij een aantal ethinylestradiol/progestageencombinaties in vergelijking met het risico geassocieerd met levonorgestrel-bevattende pillen

Vergeleken met het VTE-risico tijdens de zwangerschap en de post-partumperiode is het risico op VTE geassocieerd met het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva lager.

¹ Gecombineerde hormonale contraceptiva die ethinylestradiol of estradiol samen met chloormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestodeen, nomegestrol, norelgestromin of norgestimaat bevatten.

Tabel 1: Risico op VTE met gecombineerde hormonale contraceptiva

Progestageen in gecombineerd hormonaal contraceptivum (gecombineerd met ethinylestradiol, tenzij anders vermeld)	Relatief risico versus levonorgestrel	Geschatte incidentie (per 10 000 vrouwen per gebruiksjaar)
Niet zwanger en geen gebruikster	-	2
Levonorgestrel	Ref	5-7
Norgestimaat / norethisteron	1,0	5-7
Gestodeen / desogestrel / drospirenon	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel / norelgestromin	1,0-2,0	6-12
Chloormadinon / dienogest / nomegestrolacetaat (E2)	nader vast te stellen ¹	nader vast te stellen ¹

E2 – estradiol

¹ Verdere studies zijn lopende of zijn gepland om voldoende gegevens te verzamelen om een schatting te kunnen maken van het risico voor deze producten.

Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de huidige Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP), de bijsluiter en de klinische aanbevelingen wanneer het meest geschikte type van contraceptie voor elke vrouw wordt besproken. Het risico op VTE is het hoogst tijdens het eerste jaar waarin een gecombineerd hormonaal contraceptivum wordt gebruikt, of wanneer opnieuw gestart wordt met het gebruik na een onderbreking van 4 of meer weken.

Het risico op VTE is ook hoger in de aanwezigheid van intrinsieke risicofactoren. Risicofactoren van VTE veranderen in de tijd en het individuele risico moet periodiek herbeoordeeld worden. Om een vroegtijdige diagnose te vergemakkelijken, moet aan elke vrouw met tekenen of symptomen gevraagd worden of ze geneesmiddelen gebruikt en “*of zij een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruikt*”. Ter herinnering: een significant deel van de trombo-embolieën wordt niet voorafgegaan door duidelijke tekenen of symptomen.

Het is bekend dat het risico op ATE (myocardinfarct, cerebrovasculair accident) ook verhoogd is bij het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva; er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om aan te tonen of het risico varieert tussen de verschillende producten.

Welk product te gebruiken, moet pas beslist worden na een gesprek met de vrouw, waarin de grootte van het VTE-risico geassocieerd met de verschillende producten, de invloed van haar huidige individuele risicofactoren op het risico van VTE en ATE alsook haar persoonlijke voorkeuren werden besproken.

Een checklist voor de voorschrijvers werd ontwikkeld om dit gesprek te begeleiden. Een kaart voor vrouwen werd ook ontwikkeld. Beide documenten zullen beschikbaar zijn via de volgende website: http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/dhpc_s_-_direct_healthcare_professional_communications/

De SKP en de bijsluiter zullen worden aangepast om de huidige stand van zaken van de beschikbare gegevens te reflecteren en om de informatie zo duidelijk mogelijk te maken. Hierbij werd van de gelegenheid gebruik gemaakt om de *baseline* VTE-aantallen bij te stellen zodat de huidige gegevens gereflecteerd worden. Deze toename in aantallen is vermoedelijk toe te schrijven aan de verbetering in diagnose en melding van VTE, alsook aan de toename van obesitas in de loop van de tijd.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van deze geneesmiddelen te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres fagg – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Bijwerkingen kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende firma’s (zie Bijlage).

Bijkomende informatie

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de vergunninghouder vermeld in de productinformatie van het geneesmiddel (SKP en bijsluiter).

Met vriendelijke groeten,

Informatie verspreid onder het gezag van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten in samenwerking met de vergunninghouders.

Bijlage: Lijst van betrokken vergunninghouders en hun specialiteiten

Bayer SA-NV	FEMODENE [ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,075mg] MELIANE [ethinylestradiol 0,02mg + gestodeen 0,075mg] MIRELLE [I ethinylestradiol 0,015mg + gestodeen 0,06mg II placebo] QLAIRA [I estradiolvaleraat 3mg II estradiolvaleraat 2mg + diënogest 2mg III estradiolvaleraat 2mg + diënogest 3mg IV estradiolvaleraat 1mg V placebo] TRIODENE [I ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,05mg II ethinylestradiol 0,04mg + gestodeen 0,07mg III ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,1mg] YASMIN [ethinylestradiol 0,03mg + drospirenon 3mg] YASMINELLE [ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02mg + drospirenon 3mg] YAZ [I ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02mg + drospirenon 3mg II placebo]
Gedeon Richter Plc.	ANNABELLE [ethinylestradiol 0,02mg + drospirenon 3mg] ANNAIS [ethinylestradiol 0,03mg + drospirenon 3mg] BELLINA [ethinylestradiol 0,03mg + chloormadinonacetaat 2mg] DESO 20 [ethinylestradiol 0,02mg + desogestrel 0,15mg] DESO 30 [ethinylestradiol 0,03mg + desogestrel 0,15mg] GESTODELLE 20 [ethinylestradiol 0,02mg + gestodeen 0,075mg] GESTOFEME 30 [ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,075mg] DAYLETTE [ethinylestradiol 0,02mg + drospirenon 3mg]
Janssen-Cilag NV	CILEST [ethinylestradiol 0,035mg + norgestimaat 0,25mg]
Janssen-Cilag International NV	EVRA [ethinylestradiol 0,034mg + norelgestromin 0,203mg/24u] (pleister)
Mithra Pharmaceuticals S.A.	HELEN [ethinylestradiol 0,03mg + chloormadinonacetaat 2mg] LOUISE [ethinylestradiol 0,03mg + diënogest 2mg]
N.V. Organon (MSD Belgium BVBA/SPRL)	GRACIAL [I ethinylestradiol 0,04mg + desogestrel 0,025mg II ethinylestradiol 0,03mg + desogestrel 0,125mg] MARVELON [ethinylestradiol 0,03mg + desogestrel 0,15mg] MERCILON [ethinylestradiol 0,02mg + desogestrel 0,15mg] CIRCLET [etonogestrel 0,12mg + ethinylestradiol 0,015mg / 24u] ring NUVARING [etonogestrel 0,12mg + ethinylestradiol 0,015mg / 24u] ri
Pfizer S.A.	HARMONET [ethinylestradiol 0,02mg + gestodeen 0,075mg] MINULET [ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,075mg] TRI-MINULET [I ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,05mg II ethinylestradiol 0,04mg + gestodeen 0,07mg III ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,1mg]
Sandoz N.V.	LIOSANNE 20 [ethinylestradiol 0,02mg + gestodeen 0,075mg] LIOSANNE 30 [ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,075mg]
Teva Pharma Belgium N.V.	DENISE 20 [ethinylestradiol 0,02mg + desogestrel 0,15mg] DENISE 30 [ethinylestradiol 0,03mg + desogestrel 0,15mg]
Theramex S.r.l. (Teva Pharma Belgium N.V.)	ZOELY [I estradiol 1,5mg + nomegestrolacetaat 2,5mg II placebo]