Nuspojave oralnih kontraceptiva prijavljenih Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Perić, Ivna

Master's thesis / Diplomski rad

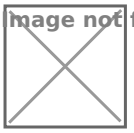
2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:897324

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

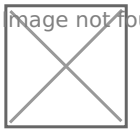


Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA



SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij

Istraživanje i razvoj lijekova

Ivna Perić

Nuspojave oralnih kontraceptiva prijavljenih Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij

Istraživanje i razvoj lijekova

Ivna Perić

Nuspojave oralnih kontraceptiva prijavljenih Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY
Graduate programme
Drug research and development

Ivna Perić

Adverse effects of oral contraceptives reported to the Agency for Medicinal products and Medicinal devices

Graduate thesis

Rijeka, 2021.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Diplomski rad obranjen je dana 7. rujna 2021. godine

pred povjerenstvom:

1. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj (predsjednik povjerenstva)
2. prof. dr. sc. Anđelka Radojčić Badovinac
3. prof. dr. sc. Siniša Tomić (mentor)

Rad ima 44 stranice, 2 slike, 8 grafova, 11 tablica i 53 literaturna navoda.

SAŽETAK

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) jedna je od najučinkovitijih reverzibilnih metoda kontracepcije. OHK sprječava trudnoću, ali utječe i na druge organe i organske sustave. U ovom istraživanju obrađene su nuspojave hormonskih oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu (ATK G03A) koje je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprimila u razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine. Analizirano je 515 prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A, a podaci su obrađeni prema dobi i spolu pacijenta, ozbiljnosti, ishodu, prijavitelju, pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) te djelatnoj tvari. Također, analizirana je i učestalost nuspojava hormonskih oralnih kontraceptiva u ukupnom broju prijavljenih nuspojava. Od ukupno 515 analiziranih nuspojava lijekova, najveći se broj odnosio na pacijente u dobnoj skupini od 18 do 30 godina (38,45 %). Najviše su nuspojava prijavili liječnici (41,75 %). Najveći broj nuspojava nije bio ozbiljan (63,69 %). Prema djelatnoj tvari, najveći je broj nuspojava prijavljen za kombinaciju drospirenona i etinilestradiola (28,36 %), kombinaciju gestodena i etinilestradiola (16,57 %) te ulipristal (11,05 %). Najveći broj nuspojava pripada organskim sustavima (SOC) prema MedDRA-i *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki* (14,49 %) te SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (11,98 %). Dvije su najučestalije prijavljene nuspojave lijekova glavobolja (4,45 %) i mučnina (3,97 %). Usporedbom s europskom (*EudraVigilance*) i svjetskom (*VigiAccess*) bazom podataka nuspojava lijekova, utvrđeno je podudaranje u većini obrađenih podataka. Iako je u tim bazama podataka bol navedena kao najčešća nuspojava, u ovom je istraživanju utvrđeno da na nacionalnoj razini nije česta.

Ključne riječi: oralna hormonska kontracepcija za sustavnu primjenu, nuspojave lijekova, HALMED

ABSTRACT

Oral hormonal contraception (OHC) is one of the most effective reversible method of contraception. OHC prevents pregnancy, but also effects other organs and organ systems. The purpose of this thesis is to analyze the suspected adverse reactions of oral hormonal contraceptives for systemic use (ATK G03A) reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED) in the period from June 11, 1993 to February 2, 2021. In total, 515 suspected adverse drug reactions from G03A group were analyzed and data were proccesed according to the patient's age and gender, seriousness, outcome, reporter, affiliation of adverse reactions according to the Medical Dictionary of Regulatory Affairs (MedDRA) organic system classification and active substance. Also, the frequency of side effects of oral hormonal contraceptives in the total number of reported side effects was analyzed. Most adverse drug reactions were reported by doctors (41,75 %). The largest number of adverse drug reactions was not serious (63,69 %). According to the active substance, the highest number of adverse reactions was reported for the combination of drospirenone and ethinlyestradiol (28,36 %), the combination of gestodene and ethinylestradiol (16,57 %) and ulipristal (11,05 %). The largest number of adverse drug reactions belongs to System organ class (SOC) Reproductive system and breast disorder (14,49 %) and SOC General disorders and administration site conditions (11,98 %). Two most common adverse reactions were headache (4,45 %) and nausea (3,97 %). Comparison with European (EudraVigilance) and global (VigiAccess) database of adverse drug reactions, a match was found in most of the processed data. Although pain is listed as the most common adverse reaction in these databases, this study found that it is not common nationally.

Key words: oral hormonal contraceptives for systemic use, adverse reactions to medical products, HALMED

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Oralna hormonska kontracepcija 1
1.2. Klasifikacija oralnih hormonskih kontraceptiva 2
1.3. Mehanizam djelovanja oralne hormonalne kontracepcije 5
1.4. ATK sustav klasifikacije lijekova 7
1.4.1. ATK sustav klasifikacije oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu 8
1.5. Nuspojava 11
1.5.1. Farmakovigilancija 12
1.5.2. Nuspojave hormonskih oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu (ATK G03A) 14
2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 16
3. MATERIJALI I METODE 17
4. REZULTATI 21
4.1. Nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na dob pacijenta 22
4.2. Nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na spol pacijenta 22
4.3. Nuspojave lijekova skupine G03A prema ozbiljnosti 23
4.4. Nuspojave lijekova skupine G03A prema prijavitelju 24
4.5. Nuspojave lijekova skupine G03A prema ishodu 25
4.6. Nuspojave lijekova skupine G03A prema aktivnoj supstanci lijeka 26
4.7. Podjela nuspojava lijekova skupine G03A prema klasifikaciji organskih sustava 27
4.7.1. Najčešće nuspojave lijekova skupine G03A prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e 29
4.7.2. Ozbiljne nuspojave lijekova skupine G03A prema MedDRA-i 30
5. RASPRAVA 31
6. ZAKLJUČAK 39
7. LITERATURA 40

1. UVOD

1.1. Oralna hormonska kontracepcija

Oralna hormonska kontracepcija jedna je od najdjelotvornijih reverzibilnih metoda kontracepcije. Pravilnom je uporabom njena djelotvornost gotovo 100 %. Najčešći je oblik hormonske kontracepcije kombinirana oralna kontracepcija čija je glavna uloga prevencija trudnoće. Od razvoja pa do danas, više od 300 milijuna žena koristi OHK kao jednostavno, učinkovito i sigurno sredstvo za postizanje reproduktivne slobode (*1*). Nakon pojave prvih izvještaja koji su upozoravali na moguće ozbiljne komplikacije, započet je niz prijava štetnosti OHK na kardiovaskularni sustav, na veću učestalost moždanih udara, infarkta miokarda (*2*). Ozbiljne su komplikacije bile povezane s visokom razinom estrogena te gestagena koji može uzrokovati vensku tromboemboliju. Zbog toga su se ulagali veliki napori kako bi se razvio OHK koji ima smanjenu dozu estrogena i nove vrste i doze gestagena (*3*). Novi oralni kontraceptivi sadržavali su dvije glavne komponente: nisku dozu estrogena i različite derivate gestagena. Sustavno tome, podijeljeni su u četiri generacije. Prva generacija sadrži 50 μg ili više etinilestradiola (EE) i derivate nortestosterona. Budući da sadrži visoku dozu estrogena (50 μg EE ili više), prva generacija OHK klasificirana je kao visokodozažna (*3*). Nepoželjni, štetni učinci ove generacije povećani su rizik od venske tromboze i hipertenzije.

Druga generacija sadrži razinu estrogena koja je manja od 50 μg EE, najčešće 30-35 μg. Osim gestagena, u ovoj je generaciji uveden i levonorgestrel i derivati 17-acetoksiprogesterona. Osim smanjene doze estrogena, došlo je do smanjenja količine gestagena čija je doza bila oko 10 mg, na manje od <1 mg. Time je očuvana djelotvornost kontracepcije i smanjeni su učinci gestagena, kao što su akne i debljanje. Treća generacija sadrži 20-30 μg EE te gonanske derivate. Osim što su ovi derivati najpotentniji gestageni, imaju i veći afinitet za progestoronske receptore

nego za androgene. Time je postignuto smanjenje nuspojava uzrokovanih vezanjem za androgene receptore, kao što su hirzutizam i akne (*4*). Četvrta generacija OHK sadrži 20-30 μg EE i derivat spironolaktona, drospirenon. Druga, treća i četvrta generacija klasificirane su kao niskodozažne jer sadrže manje od 50 μg EE. Od početka razvoja OHK, odnosno, od pojave prve OHK koja je sadržavala 150 μg EE, osim što je znatno smanjena razina etinilestradiola, primijenjene su i nove vrste gestagena čime su neželjeni učinci ove vrste kontracepcije smanjeni na minimum.

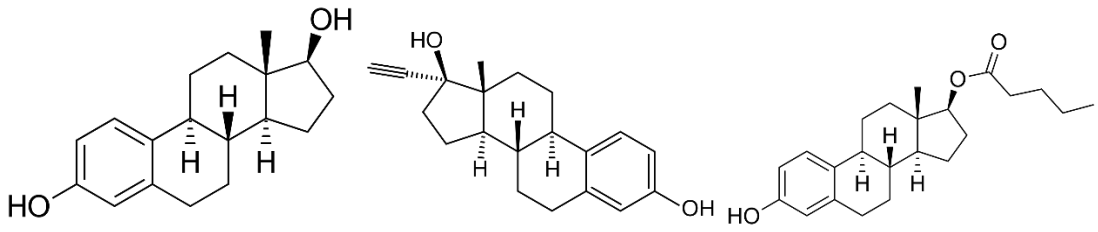
1.2. Klasifikacija oralnih hormonskih kontraceptiva

Po sastavu, oralna kontracepcija može biti kombinacija estrogena i gestagena ili kontinuirana primjena samo gestagena. Osim što imaju slična obilježja, fizikalno-kemijske i farmakološke razlike OHK omogućuju pravilan odabir optimalnog preparata. Ovisno o dozi estrogena i gestagena tijekom ciklusa, kombinirana se terapija dijeli na monofazični, bifazični i trifazični oblik.

Monofazični oblik sadrži konstantnu dozu estrogena i gestagena tijekom ciklusa. Bifazični i trifazični oblik je onaj u kojem se doza jednog ili obaju sastojaka mijenja jednom ili dva puta tijekom ciklusa (*5*). Bifazični i trifazični oblik razvijen je s ciljem smanjenja neželjenih nuspojava kao što su nepredvidivo krvarenje ili nemogućnost krvarenja nakon završetka ciklusa. Razvoj tih oblika proširuje izbor dostupnih oralnih kontraceptiva među kojima pacijent može odabrati onaj koji je za njega najprikladniji.

Estradiol, biološki najaktivniji estrogen, steroid je koji se uglavnom sintetizira u jajnicima. Smatra se da ga proizvode i drugi organi i tkiva, uključujući masno tkivo, mozak, stanice imunološkog sustava i kosti (*6*). Zbog brze metaboličke razgradnje i deaktivacije u jetri i crijevima, estradiol nije prikladan za primjenu u obliku oralne kontracepcije. Zbog toga se koriste njegovi derivati, sintetski dobiveni etinilestradiol (EE) ili 3-metil ester-mestranol. Etinilestradiol je glavni sastojak većine OHK, zbog dobre oralne bioraspoloživosti (38-45 %) u odnosu na prirodni estradiol. Danas se mestranol gotovo više i ne koristi (*7*). Posljednjih je desetak godina u

uporabi i novi oblik estrogena, estradiol-valerat. To je valeratni ester prirodnog estradiola. On se u crijevima i jetri rapidno konvertira u estradiol, čime su njihovi farmakokinetički učinci usporedivi. Kemijske modifikacije prirodnih estrogena omogućuju povećanje bioraspoloživosti i djelotvornosti nakon oralne primjene. Slika 1. prikazuje kemijske strukture estradiola, etinilestradiola i estradiol-valerata.

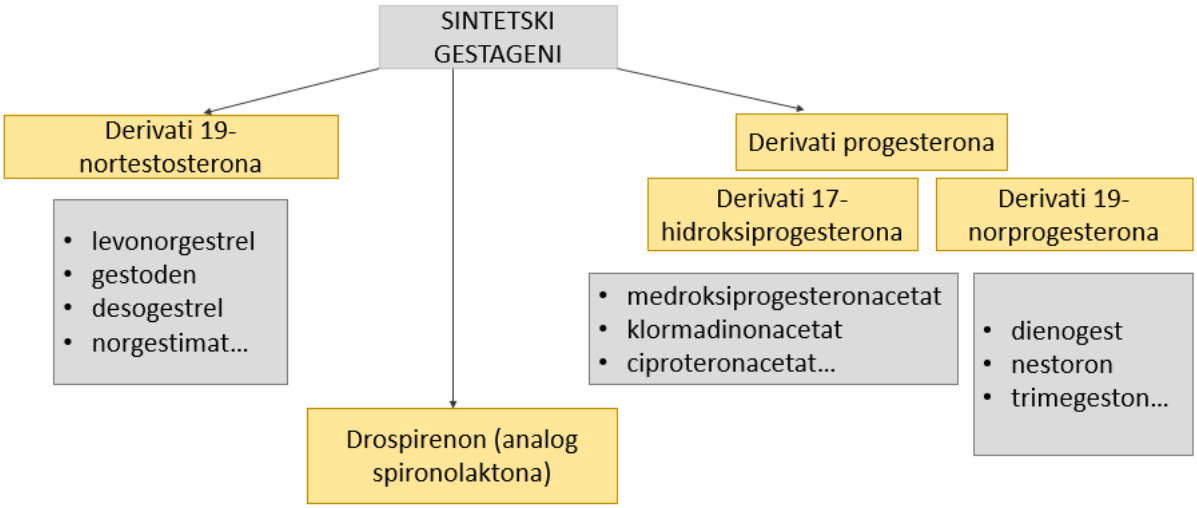


Estradiol Etinilestradiol Estradiol-valerat

Slika 1 Kemijske strukture estradiola, etinilestradiola i estradiol-valerata

Osim prirodnog progesterona, koji u ženi proizvode žuto tijelo (*corpus luteum*), posteljica i u malim količinama kora nadbubrežne žlijezde, postoji širok spektar sintetskih progesterona koji imaju slično djelovanje kao on. Tablica 1. prikazuje sintetske gestagene koji se upotrebljavaju u preparatima za oralnu primjenu i mogu biti sintetizirani iz testosterona, progesterona ili spironolaktona (*3*).

Tablica 1 Klasifikacija gestagena i primjeri nekih derivata



Uspoređujući prirodni progesteron sa sintetskih gestagenima, dokazano je da se on nakon oralne primjene brzo apsorbira i gotovo u potpunosti metabolizira nakon prolaska kroz jetru. Sintetski se gestageni, nakon oralne primjene brzo apsorbiraju, dosežu maksimalnu koncentraciju u serumu nakon 2-5 sati, imaju duži poluživot od progesterona i prilikom dugotrajne primjene pokazuju stabilne razine u plazmi (*8*). Progesteron i sintetski gestageni postižu biološke učinke vezanjem na različite steroidne receptore. Postižu androgenu aktivnost, antiandrogenu, gestagensku, antigonadotropnu, antiminerakolortikoidnu i glukokortikoidnu aktivnost. Tablica 2. prikazuje neke vrste gestagena koji se oralno primjenjuju, trajanje njihovog učinka i koje biološke aktivnosti ostvaruju (*5*).

Tablica 2 Trajanje učinka i biološka aktivnost nekih gestagena

	Trajanje učinka	Učinci			
		estrogeni	androgeni	antiestrogeni	antiandrogeni
dimetisteron	1-3 dana	-	-	vrlo slab	-
linestrenol	1-3 dana	+	+	-	-
megestrolacetat	1-3 dana	-	+	-	+
desogestrel	1-3 dana	-	-	-	-
medroksiprogesteronacetat	1-3 dana	-	+	+	-

Osim kombinirane terapije estrogenom i gestagenima, postoji i kontinuirana primjena samo gestagena (engl. *mini pill, progestin-only pill*). Takav oblik oralne kontracepcije koriste pacijenti koji ne smiju ili ne žele primjenjivati OHK s estrogenom. U odnosu na kombiniranu terapiju, u mini pilulama koriste se znatno manje količine gestagena. To su noretindron (NET, 350 μg) ili levonorgestrel (LNG, 30 μg). Levonorgestrel je oko deset puta potentniji od noretindrona te se snažnije veže na progesteronske receptore (*9*). Iako mini pilula također suprimira ovulaciju, kako bi se postigla maksimalna učinkovitost, svaka se treba uzimati 28 dana u mjesecu u približno isto vrijeme. Njena se efikasnost očituje u učincima na cervikalnu sluz, endometrij i jajovode. Nepropusnost cerviksa smanjuje se nakon 22-24 sata od uzimanja mini pilule te je jedan od razloga zašto se mora uzimati svaki dan u približno isto vrijeme.

Stopa nedjelotvornosti mini pilula veća je nego kod kombinirane oralne kontracepcije te se procjenjuje da 13 od 100 korisnika koji koriste takav oblik kontracepcije, zatrudne prilikom njihovih korištenja. Isto tako, ukoliko dođe do trudnoće, veća je vjerojatnost da će ona biti izvanmaternična (*10*).

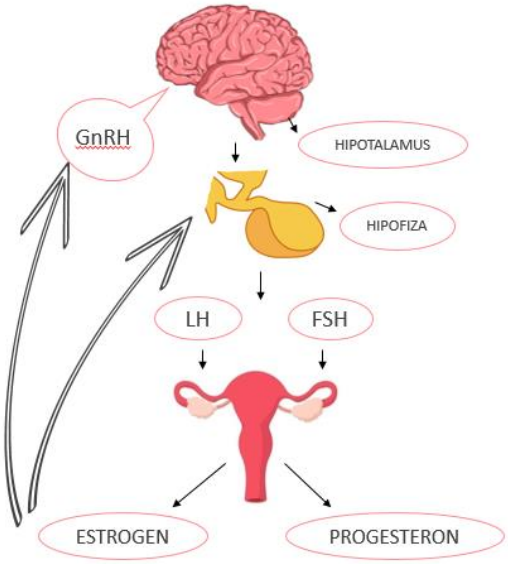
Ako se ne koristi nikakav oblik kontracepcije ili je došlo do zatajenja kontracepcijske metode, koristi se hitna kontracepcija (engl. *emergency contraception,* EC). Hitna je kontracepcija metoda koja sprječava neželjenu trudnoću nakon nezaštićenog ili neadekvatno zaštićenog snošaja. EC je dostupna u preko 140 zemalja diljem svijeta. U SAD-u je Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food And Drug Administration,* FDA) kao hitnu kontracepciju odobrila ulipristalacetat (UPA) i levonorgestrel. Hitni kontraceptiv ellaOne, koji sadrži UPA, i Escapelle koji sadrži LNG, odobreni su u Hrvatskoj s načinom izdavanja bez recepta. UPA (30 mg) smatra se najučinkovitijom tabletom za hitnu kontracepciju jer sprječava ovulaciju čak i ako je već došlo do porasta vala luteinizirajućeg hormona (LH). LNG (1.5 mg), također odgađa ovulaciju, ali nije učinkovit ukoliko je došlo do rasta LH vala (*11*). Učinkovitost UPA se postiže ako se administrira unutar pet dana nakon nezaštićenog snošaja ili zatajenja kontracepcijske metode, a učinkovitost se LNG postiže unutar 3 dana.

Oralna kontracepcija pruža mogućnost sprječavanja trudnoće. Ukoliko korisnik ima zdravstvene probleme koji povećavaju rizik od neželjenih nuspojava kombinirane oralne kontracepcije, postoje razne alternative kojima se može postići isti učinak.

1.3. Mehanizam djelovanja oralne hormonalne kontracepcije

Ženski ovulacijski ciklus koordiniran je kroz hormonalnu komunikaciju između hipotalamusa, hipofize i jajnika. Na početku ciklusa, neuroni u hipotalamusu otpuštaju mali peptid gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH). On regulira otpuštanje luteinizirajućeg hormona (LH) i hormona koji stimulira folikule (FSH) iz gonadotropnih stanica u prednjem režnju hipofize. Slika 2. prikazuje hormonalni put između hipotalamusa, hipofize i jajnika. Na početku svakog ciklusa, pod utjecajem FSH, dolazi do rasta

folikula. Nakon nekoliko dana, jedan folikul počinje ubrzano rasti (Graafov folikul) i njegove se vanjske (teka) i unutarnje (granuloza) stanice umnažaju i pod utjecajem LH sintetiziraju i oslobađaju estrogene. Oni inhibiraju otpuštanje FSH, čime dolazi do regresije manjih i nezrelih folikula (*5*). Otpuštanje je estrogena na vrhuncu u sredini ciklusa, a nakon toga unutarnje stanice folikula počinju lučiti progesteron. Time dolazi do naglog oslobađanja LH i FSH čime dolazi do ovulacije. Nakon ovulacije dolazi do puknuća folikula prilikom čega se stvara žuto tijelo koje pod utjecajem LH proizvodi velike količine progesterona i manje količine estrogena (*12*).



Slika 2 Hormonalna komunikacija između hipotalamusa, hipofize i jajnika (vlastiti izvor)

Kombinacija sintetskih steroidnih hormona u oralnim kontraceptivima djeluje centralno i periferno te interferira s djelovanjem endogenih hormona u normalnom menstruacijskom ciklusu. Glavni je učinak na središnji živčani sustav, na hipotalamus i hipofizu te na periferne reproduktivne organe. Kombinirana oralna kontracepcija djelujući na hipotalamus i hipofizu, uzrokuje smanjenu proizvodnju LH i FSH što sprječava ovulaciju. Gestageni djeluju putem negativne povratne sprege na hipotalamus kako bi smanjili frekvenciju impulsa GnRH. Time se smanjuje količina FSH i LH. Osim toga, gestagenska komponenta djeluje na površinu endometrija na način da više nije receptivna za implantaciju. Produljenom se uporabom kombinirane oralne kontracepcije endometrij sve više stanjuje te postaje atrofičan.

Mirujuća je faza endometrija pojava koja se javlja nakon produljene terapije i tada je on potpuno inaktivan. Gestageni uzrokuju povećanje gustoće i smanjenje rastezljivosti cervikalne sluzi čime spermatozoidi ne mogu prodrijeti u maternicu. Kontracepcijska se efikasnost estrogenske komponente očituje u supresiji FSH čime se sprječava razvoj Graafova folikula. Ukoliko ne dođe do razvoja folikula, ne dolazi ni do porasta razine estrogena, pozitivna je povratna sprega blokirana i time ne dolazi do lučenja luteinizirajućeg hormona i inhibirana je pojava njegovog vrška u sredini ciklusa (*13*). Estrogeni i gestageni djeluju i na jajovode na način da estrogeni povećavaju, a gestageni smanjuju kontraktilnost jajovoda, čime utječu na put jajne stanice (*14*). Također, estrogeni u OHK stabiliziraju endometrij, čime ne dolazi do nekontroliranog krvarenja te povećavaju koncentraciju unutarstaničnih progesteronskih receptora što povećava efekt gestagenske komponente te je stoga potrebna manja doza gestagena u piluli (*4*).

Biološki učinci oralnih kontraceptiva ovise o kemijskoj strukturi i dozi estrogena i gestagena, njihovom poluživotu i vremenu apsorpcije , njihovoj topivosti u tjelesnim tekućinama… Iako se njihovim sinergističkim djelovanjem postiže sprječavanje ovulacije, djelovanje estrogena na FSH, prilikom čega suprimira proces folikulogeneze, smatra se najvažnijim mehanizmom (*15*).

1.4. ATK sustav klasifikacije lijekova

Sustav anatomsko-terapijske-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova sustav je u kojem su aktivne tvari podijeljene u različite skupine, ovisno o tome na koje organe ili organske sustave djeluju te ovisno o tome koja su njihova farmakološka, terapeutska i kemijska svojstva. ATK sustav propisuje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Lijekovi se klasificiraju u 14 glavnih skupina, a podjela uključuje pet razina (*16*). Prva se razina odnosi na glavnu anatomsku skupinu na koju lijek djeluje, druga na glavnu terapijsku podskupinu kojoj pripada lijek, treća na farmakološku podskupinu, četvrta na kemijsku podskupinu, a peta se odnosi na kemijsku

supstancu (*16*). Tablica 3. prikazuje klasifikaciju lijekova prema anatomskoj skupini.

Tablica 3 ATK klasifikacija lijekova - podjela po anatomskoj skupini (17)

ATK klasifikacija lijekova – 1. RAZINA - Glavna anatomska skupina	
A	Lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav
D	Lijekovi koji djeluju na kožu
G	Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav i spolni hormoni
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem, izuzev spolnih hormona
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
M	Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav
N	Lijekovi koji djeluju na živčani sustav
P	Lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima
R	Lijekovi koji djeluju na dišni sustav
S	Lijekovi koji djeluju na osjetila
U	Dermatici
V	Različito

1.4.1. ATK sustav klasifikacije oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu

Prema ATK sustavu oralni kontraceptivi pripadaju glavnoj G anatomskoj skupini, odnosno lijekovima koji djeluju na mokraćni sustav i spolne hormone. G03 predstavlja drugu razinu ATK sustava i odnosi se na glavnu terapijsku podskupinu. Treća razina, razina koja se odnosi na farmakološku podskupinu, sadrži G03A podskupinu; hormonske kontraceptive za sistemsku primjenu. G03A obuhvaća slijedeće kemijske podskupine: G03AA progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije, GO3AB progestageni i estrogeni, sekvencijalni pripravci, G03AC progestageni, G03AD kontraceptivi za hitnu upotrebu. Tablica 4. prikazuje kemijske podskupine oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu te kemijsku supstancu lijeka (*18*).

Tablica 4 Popis kemijskih podskupina OHK za sistemsku primjenu

G03AA progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije	
G03AA07	Levonorgestrel + etinilestradiol
G03AA09	Dezogestrel + estrogen
G03AA10	Gestoden + etinilestradiol
G03AA11	Norgestimat + etinilestradiol
G03AA12	Drospirenon + etinilestradiol
G03AA13	Norelgestromin + estrogen
G03AA14	Nomegestrol + estradiol
G03AB progestageni i estrogeni, sekvencijalni pripravci	
G03AB00	Levonorgenstrel + etinilestradiol
G03AB03	Levonorgestrel i estrogen
G03AB04	Noretisteron + etinilestradiol
G03AC progestageni	
G03AC03	Levonorgestrel
G03AC09	Dezogestrel
G03AD kontraceptivi za hitnu upotrebu	
G03AD01	Levonorgestrel
G03AD02	Ulipristal

Pretraživanje baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) po kriteriju ATK sustava klasifikacije G03A (Hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu), dana 28. ožujka 2021. godine, pronađeno je 36 lijekova za sistemsku primjenu. Popis hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu na službenoj stranici HALMED-a i njihov status na tržištu u Republici Hrvatskoj 28. ožujka 2021. vidljiv je u tablici 5. (*19*).

Tablica 5 Hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu u RH sa službene stranice HALMED-a dana 28. ožujka 2021.

Naziv lijeka	ATK	Lijek stavljen na tržište u RH
Adexa 0,03 mg + 0,15 mg filmom obložene tablete	G03AA07	DA
Adrienne 0,02 mg /3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Azalia 0,075 mg filmom obložene tablete	G03AC09	NE
Belara 0,03 mg/2 mg filmom obložene tablete	G03AA15	DA

Claxi 2 mg/0,03 mg filmom obložene tablete (Dienogest + Etinilestradiol Pliva 2 mg + 0,03 mg filmom obložene tablete)	G03AA16	DA
Cricea 3 mg/0,02 mg filmom obložene tablete	G03AA12	NE
Crypineo 3 mg/0,03 mg filmom obložene tablete	G03AA12	NE
Daylette 3 mg/0,02 mg filmom obložene tablete	G03AA12	NE
Daylla 3 mg/0,02 mg filmom obložene tablete	G03AA12	NE
Donella 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete	G03AA16	DA
Drospifem L 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete**	G03AA12	DA
Drospifem M 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Drospifem S 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete**	G03AA12	Trajni prekid opskrbe
ellaOne*	G03AD02	DA
Escapelle 1,5 mg tableta	G03AD01	DA
Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete	G03AA15	DA
Evra*	G03AA13	DA
Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter 60 mikrograma/15 mikrograma filmom obložene tablete (Yvellis 60 mikrograma/15 mikrograma filmom obložene tablete)**	G03AA10	Trajni prekid opskrbe
Lindynette 0,075 mg/0,02 mg obložene tablete	G03AA10	DA
Lindynette 0,075 mg/0,03 mg obložene tablete	G03AA10	DA
Logest 0,02 mg/0,075 mg obložene tablete	G03AA10	DA
Midiana 3 mg/0,03 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Naelia 0,06 mg/0,015 mg filmom obložene tablete	G03AA10	DA
Nebremel 1,5 mg tableta	G03AD01	DA
Novynette 0,020 mg/0,150 mg filmom obložene tablete	G03AA09	DA
Qlaira filmom obložene tablete	G03AB08	DA
Rosanelle 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablet	G03AA12	DA
Rosanne 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Seasonique 0,15 mg/0,03 mg + 0,01 mg filmom obložene tablet	G03AA07	DA
Softine 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Softinelle P 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	Nestašica

Triquilar obložene tablete	G03AB03	DA
Yasmin 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Yasmin 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete [paralelni uvoz]	G03AA12	DA
Yaz 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete	G03AA12	DA
Zoely*	G03AA14	

*Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka

**Rješenje je ukinuto i lijek se ne nalazi na tržištu RH

1.5. Nuspojava

Nuspojava je, prema definiciji Zakona o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18), svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje i nuspojave koje nastaju kao posljedica predoziranja, primjene izvan uvjeta odobrenja ("*off-label*"), pogrešne primjene, zlouporabe, medikacijskih pogrešaka, kao i nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (*20*). To može biti štetna ili neželjena reakcija koja je izravno povezana s mehanizmom djelovanja lijeka u organskom sustavu koji nije cilj terapije, alergijski odgovor, odgovor preosjetljivosti, idiosinkratski odgovor (*21*).

U odnosu na nuspojavu, štetni je događaj svaki štetni i neželjeni znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka. Razlika je između štetnog događaja i nuspojave ta što između nuspojave i primjene lijeka postoji uzročno-posljedična veza.

Incidencija, ishod, težina nuspojava ovise o dobi, spolu, nacionalnosti, genetskim i zemljopisnim čimbenicima. Također, ovise i o vrsti lijeka, načinu primjene, trajanju terapije, dozi i bioraspoloživosti lijeka. Prevencija nuspojava zahtijeva poznavanje mehanizma djelovanja lijeka, njegove potencijalne mete, pažljivo biranje primarne doze (*22*).

Za prijavu ozbiljnih neočekivanih nuspojava/štetnih događaja potreban je CIOMS-I (engl. *Council for International Organizations of Medical Sciences)*,

standardizirani međunarodni obrazac, izdan od CIOMS-I radne grupe Vijeća međunarodnih organizacija za medicinske znanosti (CIOMS).

1.5.1. Farmakovigilancija

Farmakovigilancija je pojam koji se veže uz nuspojave, a to je skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova. To je proces praćenja primjene lijekova u svakodnevnoj praksi u svrhu uočavanja ranije neprepoznatih nuspojava, ocjene rizika i koristi primjene lijekova, davanja informacija zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima za sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova i praćenja utjecaja poduzetih mjera i postupaka (*20*).

Prije nego što je lijek odobren za uporabu, rezultati sigurnosti i djelotvornosti istog dobiveni su samo iz kliničkih istraživanja gdje se pacijenti pažljivo odabiru i prate u kontroliranim uvjetima. Odnosno, kada je lijek odobren, testiran je na malom broju odabranih pacijenata tijekom ograničenog razdoblja. Nakon odobrenja može se koristiti na velikoj populaciju, dulji vremenski period i u kombinaciji s drugim lijekovima. Time se mogu otkriti nuspojave koje se u kliničkom istraživanju nisu manifestirale. U tome se očituje važnost sustava farmakovigilancije koji u Europi djeluje kroz suradnju između država članica Europske unije (EU), Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) i Europske komisije (*23*).

Uz farmakovigilanciju veže se i Internacionalna Konferencija za Harmonizaciju (engl. *International Conference on Harmonisation*, ICH). To je organizacija koja usklađuje regulatorna tijela Europe, Japana i Sjedinjenih Američkih Država te predstavnike proizvođača lijekova tih regija u tumačenju i provedbi tehničkih smjernica i zahtjeva za stavljanje u promet lijekova u smislu smanjivanja ili uklanjanja potrebe za ponavljanjem testiranja provedenih tijekom istraživanja i razvoja novog lijeka (*24*). ICH organizacija razvila je Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities,* MedDRA). MedDRA je rječnik

sa sistematičnom, medicinski valjanom terminologijom s naglaskom na jednostavan unos podataka, pretraživanje, analizu i prikaz, kao i s odgovarajućom ravnotežom između osjetljivosti i specifičnosti unutar regulatornog okružja.

U Hrvatskoj je spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova započelo 1974. godine. Danas je u Hrvatskoj HALMED zadužen za praćenje nuspojava lijekova i cjepiva. Osnovan je 2003. godine, a 2005. je postao Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova te preuzeo praćenje spontanog prijavljivanja nuspojava u RH i nuspojava u kliničkim ispitivanjima (*25*). Spontana je prijava svaka prijava nuspojave dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja s nadležnim tijelom, nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava kod pacijenta koji prima jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka (*26*).

Sumnju na nuspojavu lijeka obvezni su prijaviti zdravstveni radnici koji dolaze u doticaj s pacijentom ili korisnikom lijeka, proizvođač lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za paralelni uvoz, uvoznik, veleprodaja, zdravstveni radnik koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju u svojstvu ispitivača, obvezan je sve ozbiljne štetne događaje na lijek odmah prijaviti naručitelju kliničkog ispitivanja. Također, pacijent ili korisnik lijeka može izravno o svim sumnjama na nuspojave lijekova i cjepiva koji se nalaze u prometu u RH pisano izvijestiti Agenciju ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (*27*).

HALMED vodi Nacionalnu bazu za nuspojave *Vigiflow*. *Vigiflow* je baza koja sadrži detaljne podatke o prijavama sumnji na nuspojave lijekova koje HALMED zaprimi te nije javno dostupna (*28*). Podaci iz ove baze podataka čine dio europske baze sumnji na nuspojave. Središnja je baza nuspojava lijekova u EU *EudraVigilance*. To je sustav za analizu podataka o sumnjama na nuspojave lijekova koji su odobreni ili se proučavaju u kliničkim istraživanjima. Ovom bazom upravlja Europska agencija za lijekove koja

zajedno s nacionalnim nadležnim tijelima država članica EU i nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet prati podatke dostupne u bazi *EudraVigilance* (*29*).

Takva suradnja omogućuje rano otkrivanje i procjenu mogućih sigurnosnih signala. Sigurnosni je signal informacija o novom ili nepotpuno dokumentiranom štetnom događaju koji je potencijalno uzrokovan lijekom i koji zahtijeva daljnje istraživanje kako bi se utvrdilo postoji li uzročno-posljedična veza između lijeka i prijavljenog štetnog događaja (*30*).

Praćenje sigurnosnih signala ključan je dio farmakovigilanciiskog sustava koji omogućuje procjenu je li odnos koristi i rizika primjene lijeka narušen ili ne. Ukoliko je odnos promijenjen, uvode se određene sigurnosne izmjene u primjeni lijeka, a kada je rizik puno veći od koristi primjene, lijek se povlači s tržišta (*27*).

1.5.2. Nuspojave hormonskih oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu (ATK G03A)

Oralni hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu utječu na razinu hormona u organizmu što uzrokuje različite promjene i reakcije svih organa i organskih sustava. Takva promjena može biti i neželjeni učinak OHK. Najčešći oblik nuspojava koje se javljaju blage su nuspojave kao što su mučnina, glavobolja, osjetljivost dojki, povećanje težine, promjena raspoloženja, krvarenje unutar ciklusa. One su česte na početku primjene terapije i spontano nestaju kroz 2-3 mjeseca dok neke druge nestaju tek nakon prekida upotrebe OHK (*31*). Na učestalost i vrstu neželjenog učinka utječu različiti faktori kao što su dob, tjelesna težina, endokrini status, spolna higijena, emocionalno stanje i pušenje. Osim ljudskog faktora, na neželjene učinke utječe i sastav preparata. Tablica 6. prikazuje neke od nuspojava koje se češće pripisuju gestagenima i estrogenima (*32*).

Tablica 6 Neželjeni učinci gestagena i estrogena

Neželjeni učinci gestagena	Neželjeni učinci estrogena
Umor, slabost	Mučnina i/ili povraćanje
Povećanje teka i tjelesne težine	Dismenoreja
Hirzutizam	Kloazma
Alopecija	Edem
Depresija	Povećanje mioma
Povišen krvni tlak	Grčevi maternice
Grčevi u donjim ekstremitetima	Erozija cerviksa

Osim blagih, OHK mogu uzrokovati i umjerene i teške nuspojave. Najčešće su umjerene nuspojave hepatobilijarne komplikacije. Uvođenje OHK s malim dozama steroida dovelo je do pada njihove učestalosti. Reverzibilna interhepatična kolestaza, koja je uzrokovana estrogenskom komponentom u preparatu OHK, kod pacijenata s genetskom predispozicijom može uzrokovati anoreksiju, pruritus, asteniju, povraćanje (*31*). Također, uporaba gestagena u pacijenata koji boluju od žučnih kamenaca i bolesti žučnjaka može dovesti do simptomatskih napada poput kolestatske žutice (*33*). Osim hepatobilijarnih komplikacija, OHK mogu uzrokovati i migrenu. Prema klasifikaciji glavobolja Međunarodnog društva za glavobolju (engl. *International Headache Society*), glavobolja izazvana egzogenim hormonom, ona je koja nastaje prilikom primjene OHK (*31*).

Venska tromboembolija (VTE) jedna je od težih neželjenih učinaka OHK. Rizik od pojave VTE u najvećoj mjeri ovisi o estrogenskoj komponenti preparata te o dobi, pušenju, rasi. Osim toga, OHK mogu uzrokovati hipertenziju u oko 5 % korisnika te arterijsku trombozu, infarkt miokarda, moždani udar (*3*). Zbog svih neželjenih učinaka, koji mogu biti multipli faktori rizika za razvoj bolesti, treba obratiti pažnju na pravilan odabir preparata.

2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Svrha je diplomskog istraživanja analiza prijava sumnji na nuspojave hormonskih oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu (ATK G03A) koje su zaprimljene u HALMED u razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine.

Ciljevi diplomskog istraživanja:

1. Analizirati nuspojave s obzirom na:
    - dob pacijenta
    - spol pacijenta
2. Odrediti nuspojave prema:
    - ozbiljnosti
    - kriteriju ozbiljnosti
    - ishodu
3. Analizirati nuspojave prema prijavitelju
4. Analizirati nuspojave prema djelatnoj tvari
5. Odrediti pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA)
6. Odrediti učestalost nuspojava hormonskih oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu u ukupnom broju prijavljenih nuspojava.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom su diplomskom radu analizirane sve prijave sumnji na nuspojave lijekova koje se po anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) sustavu klasifikacije svrstavaju u hormonske oralne kontraceptive za sistemsku primjenu (ATK G03A) zaprimljene u HALMED u razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine. Prikupljeni su podaci o sumnjama na nuspojave bili anonimni i nisu sadržavali osobne podatke pacijenta/korisnika lijeka. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom. Glavni računalni program za obradu podataka bio je *Microsoft Excel* koji je dio programskog paketa *Microsoft Office 2016* (*Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond*, WA, SAD).

Prijave sumnji na nuspojave hormonskih oralnih kontraceptiva za sistemsku primjenu analizirane su prema: dobi i spolu pacijenta, ozbiljnosti, kriteriju ozbiljnosti, ishodu, djelatnoj tvari te pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA. Također, analizirane su prema prijavitelju te je analizirana učestalost nuspojava oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u HALMED-u u razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine.
Analizom se prijava sumnji na nuspojave oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu prema ozbiljnosti, dijele na ozbiljne i neozbiljne. Ozbiljna je nuspojava/ozbiljan štetni događaj, svaka nuspojava/štetni događaj, koji uključuje sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (*24*).
U ostala se medicinski značajna stanja ubrajaju i nuspojave navedene na „Listi ozbiljnih nuspojava" (engl. *Important medical events*, IME) koje HALMED objavljuje na službenim internetskim stranicama. Ozbiljne su nuspojave svrstane u tu kategoriju prema nuspojavama koje su kodirane prema MedDRA-i (*34*).

Analizom se prijava sumnji na nuspojave oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu prema očekivanosti nuspojave dijele na očekivane i neočekivane (*24*). Prema Zakonu o lijekovima, neočekivana je nuspojava svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima (*26*).

Prema mehanizmu nastanka, nuspojave se dijele u šest skupina. Preteča suvremene farmakološke klasifikacije nuspojava razlikuje tip A i tip B nuspojava (*35*). Nuspojave su tipa A (*augmented*) one koje su povezane s dozom, a tip B (*bizarre*) su one koje nisu povezane s dozom te se ne mogu objasniti poznatim farmakološkim mehanizmom djelovanja lijeka i ovise o osjetljivosti pacijenta.

Klasifikacija se kasnije proširila na još dvije skupine nuspojava, tip C i tip D. Nuspojave su tipa C (*chronic*) one koje su povezane s dozom i vremenom primjene lijeka. Tip D (*delayed*) označava odgođene reakcije (*36*). Posljednja se kategorija dijeli na E i F skupinu. Tip E (*end of use*) podrazumijeva nuspojave ustezanja, odnosno neželjene učinke koji se javljaju nakon prestanka uzimanja lijeka. Tip F (*failure*) označava neočekivani neuspjeh terapijskog učinka (*35*). Tablica 6. prikazuje klasifikaciju nuspojava prema mehanizmu nastanka te pripadajuća obilježja istih (*35*).

Tablica 7 Klasifikacija nuspojava prema mehanizmu nastanka i pripadajuća obilježja

Vrsta nuspojave		**Obilježja**	**Primjeri**	**Liječenje**
A: ovisna o dozi	*Augmented*	Česte Povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka Predvidljive Niska smrtnost	Toksični učinci: toksičnost digoksina, serotoninski sindrom uz primjenu SSRI Neželjeni učinci:	Smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka

			antikolinergički učinci tricikličkih antidepresiva	Uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije
B: neovisne o Dozi	*Bizarre*	Manje česte Nisu povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka Nepredvidljive Visoka smrtnost	Imunološke reakcije: preosjetljivost na penicilin Idiosinkrazijske reakcije: maligna hipertermija, pseudoalergija	Prestanak primjene i izbjegavanje lijeka u budućnosti
C: ovisne o dozi i vremenu	*Chronic*	Manje česte Ovisne o kumulativnoj dozi Lijeka	Kortikosteroidima uzrokovana supresija osi hipotalamus-hipofiza - nadbubrežna žlijezda	Smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka; prestanak primjene može biti postepeni
D: ovisne o vremenu	*Delayed*	Manje česte Obično ovisne o dozi Pojavljuju se ili postaju vidljive nakon prestanka uzimanja lijeka	Teratogenost Kancerogenost Tardivna diskinezija	Često se ne mogu liječiti
E: ustezanje	*End of use*	Manje česte Javljaju se brzo nakon prestanka uzimanja lijeka	Reakcija ustezanja na opijate Ishemija miokarda (nakon prestanka uzimanja β-blokatora	Ponovna primjena lijeka uz postepeno smanjenje doze do prestanka uzimanja lijeka
F:neočekivani	*Failure*	Česte Ovisne o dozi	Neodgovarajuće	Povećanje doze lijeka

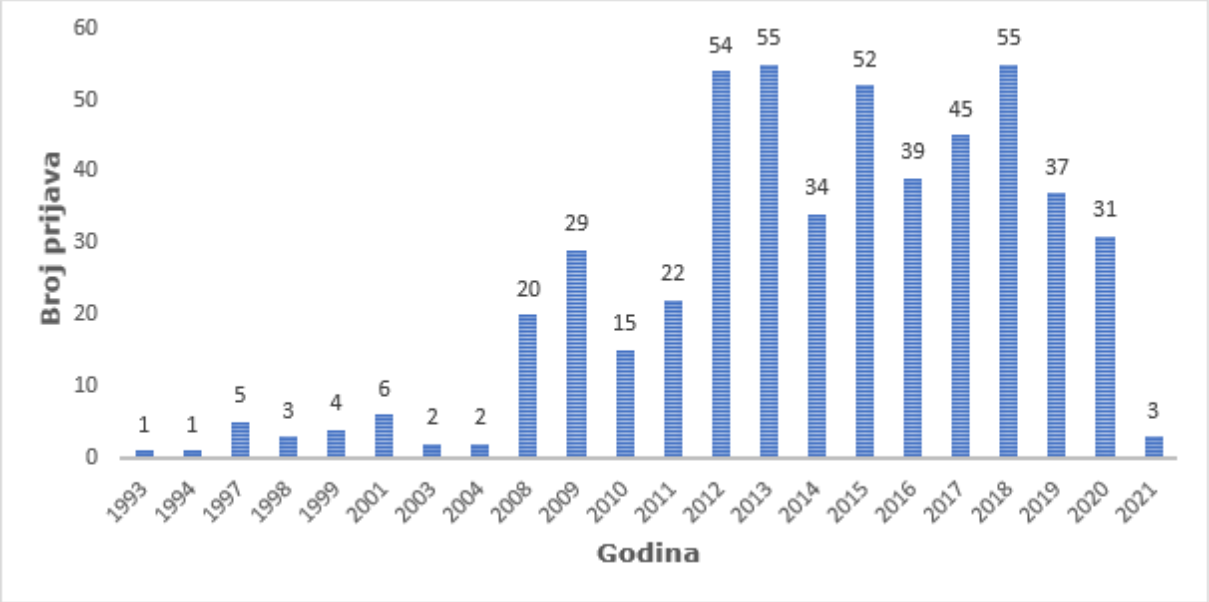
izostanak terapijskog učinka		Često uzrokovane interakcijama Lijekova	doziranje oralnih kontraceptiva, osobito kada se koriste u kombinaciji sa specifičnim induktorima enzima	Uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije

Ishodi se nuspojava definiraju prema ICH smjernici E2B(R2). Prema ishodu, one se dijele u sljedeće kategorije: oporavak, oporavak u tijeku, nuspojava u tijeku, smrt, oporavak s posljedicom, nepoznato (*37*).

Fatalni je ishod označen ako je postojala mogućnost povezanosti s reakcijom/događajem. S obzirom na poteškoću u odluci između „reakcija/događaj je uzrokovala smrt", i „reakcija/događaj značajno je pridonijela fatalnom ishodu", oba su slučaja prema ICH smjernici grupirana u istu kategoriju (*38*).

4. REZULTATI

U razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine, HALMED je zaprimio 515 prijava sumnji na nuspojave oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu (ATK G03A). Unutar 515 prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A prijavljeno je 1235 nuspojava. Na grafu 1. prikazan je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A po godinama.



Graf 1 Prikaz broja prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine GO3A HALMED-u po godinama

Prva je zabilježena prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A bila 1993. godine. U razdoblju od 2005. do 2007. godine nije zabilježena nijedna prijava. Broj prijava sumnji nije prelazio šest prijava sve do 2008. godine kada je prijavljeno 20 prijava. Sljedeće je godine broj prijava bio 29, 2010. godine prijavljeno je 15 prijava, a 2011. 22 prijave. Broj je prijava sumnji na nuspojave bio najveći 2012., 2013. i 2018. godine kada je zabilježeno 54, odnosno 55 prijava. U 2021. godini zabilježene su samo tri prijave sumnji s obzirom da se radi o podacima obrađenima do 2. veljače 2021.

4.1. Nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na dob pacijenta

S obzirom na dob pacijenata, najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A u rasponu je od 18 do 30 godina, 38,45 % (198/515). Zatim slijede nuspojave prijavljene između 31 i 45 godina, 26,99 % (139/515). Najmanji je broj prijava sumnji na nuspojave bio u dobnoj skupini pacijenata do 19 mjeseci i iznad 75 godina, 0,39 % (2/515). U dobi između 20 mjeseci i 12 godina zabilježen je jednak broj prijava, 1,36 % (7/515). Kod pacijenata između 13 i 17 godina zabilježeno je 3,11 % (16/515) prijava sumnji, a u rasponu od 46 do 64 godina 7,57 % (39/515) prijava sumnji. Dob pacijenta nije bila poznata kod 19,22 % (99/515) prijava sumnji na nuspojavu. Tablica 8. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na dob pacijenata.

Tablica 8 Prijave sumnji na nuspojave lijekova G03A prema dobi pacijenata

Dob pacijenta	Broj prijava	Udio prijava (%)
do 19 mjeseci	2	0,39
20 mjeseci do 3 godine	7	1,36
4-12 godina	7	1,36
13-17 godina	16	3,11
18-30 godina	198	38,45
31-45 godina	139	26,99
46-64 godina	39	7,57
65-74 godina	6	1,17
≥75 godina	2	0,39
Nepoznato	99	19,22
Ukupno	**515**	**100,00**

4.2. Nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na spol pacijenta

U tablici 9. prikazan je broj prijava sumnji na lijekove G03A s obzirom na spol pacijenata. Od ukupno 515 prijava sumnji na nuspojave, ženskom spolu pripada 96,31 % (496/515). muškom spolu 2,33 % (12/515), a spol nije poznat za 1,36% (7/515) prijava sumnji.

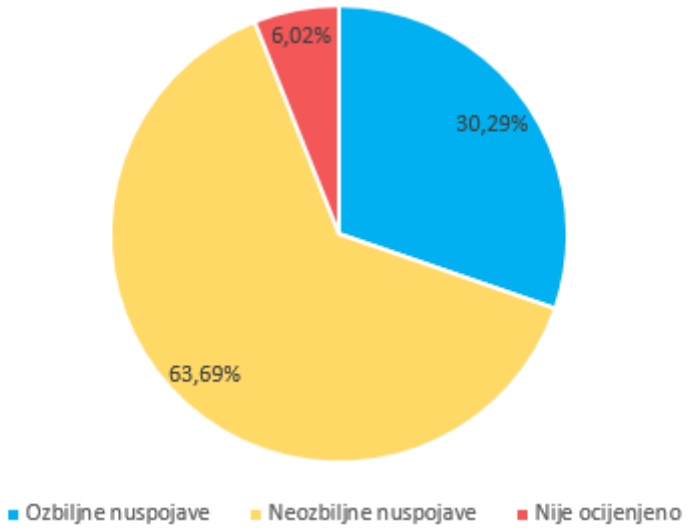
Tablica 9 Broj prijava sumnji na lijekove G03A s obzirom na spol pacijenta

Spol pacijenta	Broj prijava	Udio prijava (%)
Žensko	496	96,31
Muško	12	2,33

Nepoznato	7	1,36
Ukupno	**515**	**100,00**

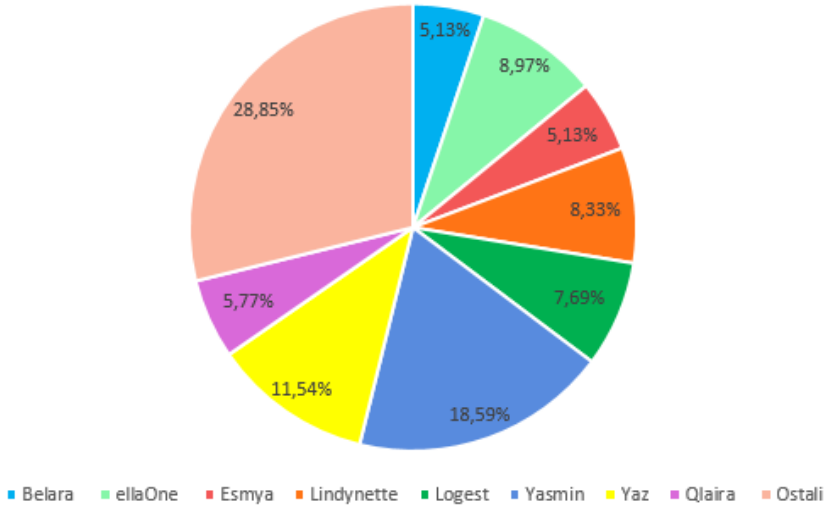
4.3. Nuspojave lijekova skupine G03A prema ozbiljnosti

Analizom prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A, nuspojave ocijenjene kao ozbiljne čine 30,29 % (156/515). Nuspojave ocijenjene kao one koje nisu ozbiljne čine 63,69 % (328/515), a ne ocijenjene čine 6,02 % (31/515) (Graf 2).



Graf 2 Podjela prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A prema ozbiljnosti

Graf 3. prikazuje oralne hormonske kontraceptive za sistemsku primjenu za koje su zaprimljene prijave sumnji na ozbiljne nuspojave. Najveći udio odnosi se na Yasmin 18,59 % (29/156), Yaz 11,54 % (18/156), ellaOne 8,97 % (14/156) i Lindynette 8,33 % (13/156), a na ostale lijekove skupine G03A odnosi se 28,85 % (45/156).

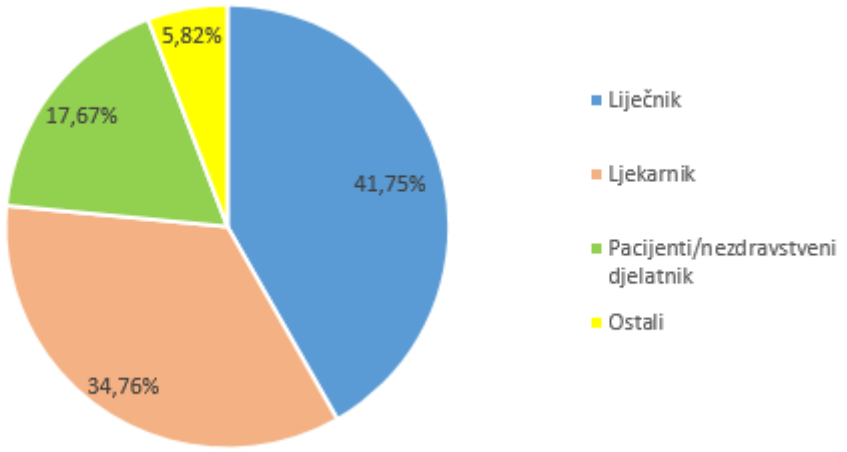


Graf 3 Raspodjela OHK za sistemsku primjenu prema zaprimljenim prijavama sumnji na ozbiljne nuspojave

Od 156 nuspojava ocijenjenih kao ozbiljne, životno su ugrožavajuće 13,46 % (21/156), smrtnim ishodom rezultiralo je 1,28 % (2/156), produljenu je hospitalizaciju uzrokovalo 25,64 % (40/156), a kategorizirano kao ostalo je 59,62 % (93/156) nuspojava.

4.4. Nuspojave lijekova skupine G03A prema prijavitelju

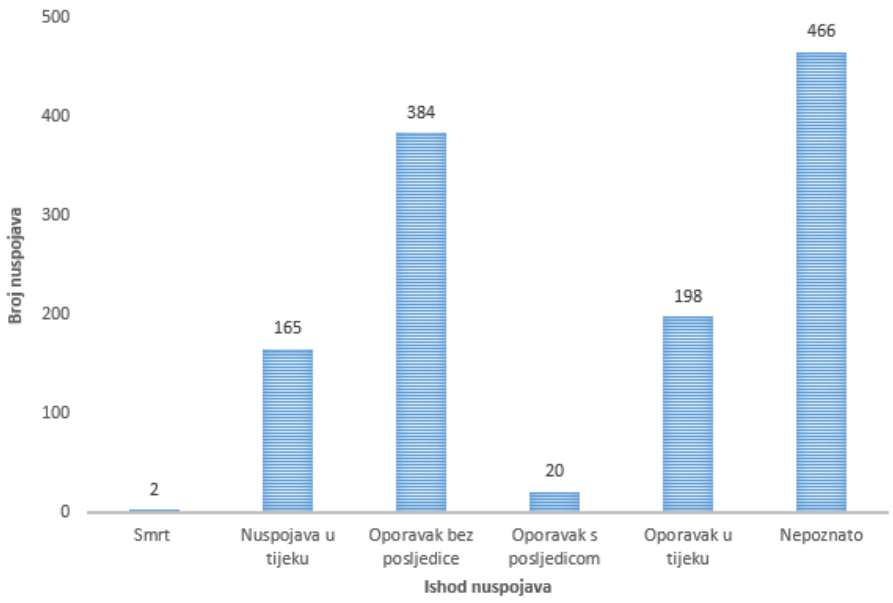
Prijavitelji sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine bili su: liječnici 41,75 % (215/515), ljekarnici 34,76 % (179/515) te pacijenti/nezdravstveni djelatnici 17,67 % (91/515). U 0,39 % (2/515) prijava sumnji na nuspojave lijekova G03A, prijavitelji su bili liječnik, pacijent i nezdravstveni djelatnik. 2,33 % (12/515) prijava sumnji na nuspojave prijavili su drugi zdravstveni djelatnici, a 0,19 % (1/515) su prijavili ljekarnici i drugi zdravstveni djelatnici. U 2,91 % (15/515) prijava na sumnju na nuspojave ubraja se prijava ostvarena od strane odvjetnika (1/515) te ostale (14/515). (Graf 4).



Graf 4 Postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na prijavitelja

4.5. Nuspojave lijekova skupine G03A prema ishodu

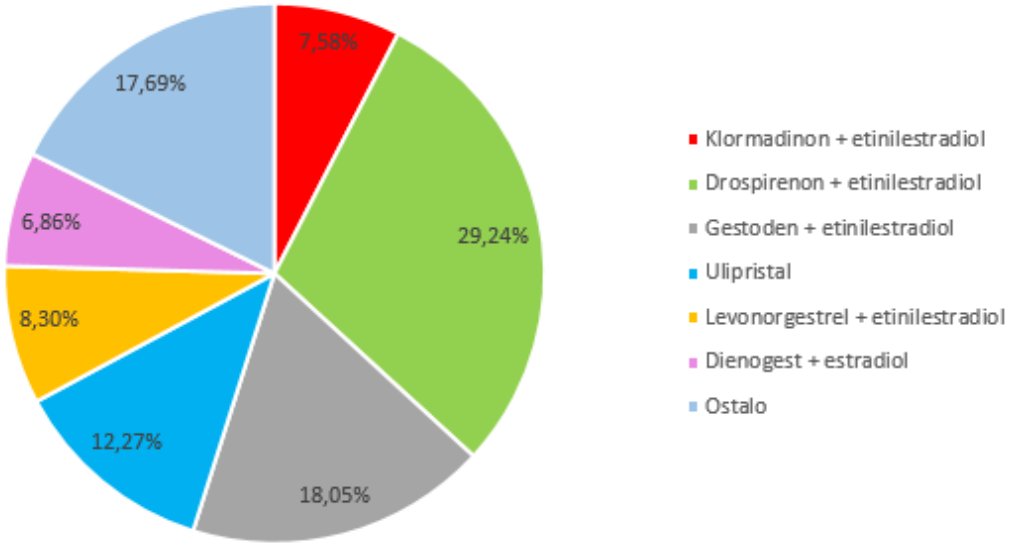
U 515 prijavljenih nuspojava lijekova skupine G03A, prijavljeno je 1235 nuspojava prema ishodu. Nuspojave u tijeku čine 13,36 % (165/1235), oporavak bez posljedice 31,09 % (384/1235), oporavak s posljedicom 1,62 % (20/1235), oporavak u tijeku 16,03 % (198/1235) te 0,16 % (2/1235) smrt. Ishod je nepoznat za 37,73 % (466/1235) nuspojava. (Graf 5).



Graf 5 Nuspojave oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu prema ishodu.

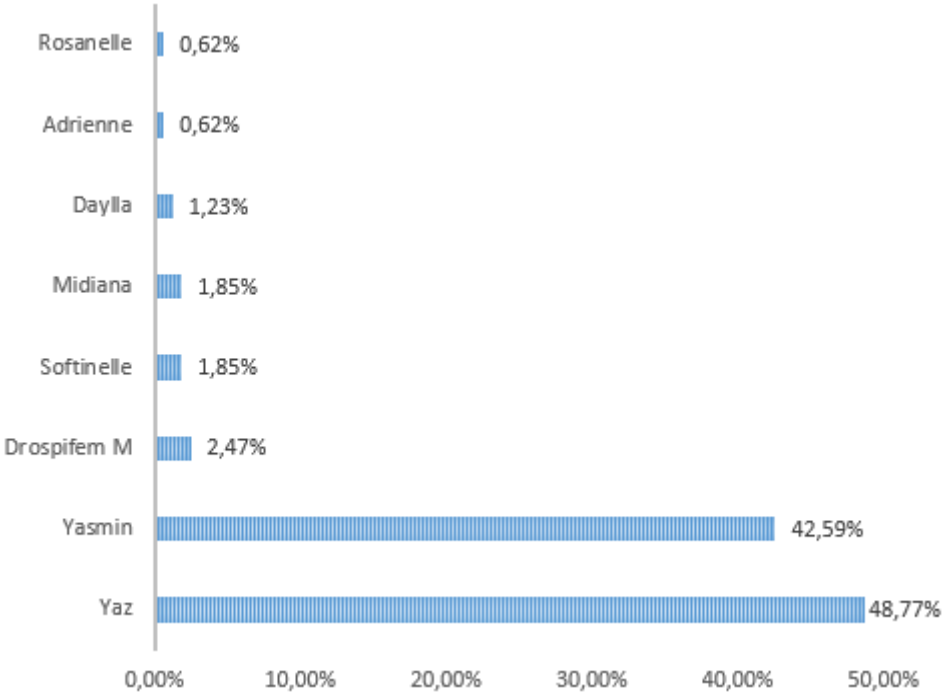
4.6. Nuspojave lijekova skupine G03A prema aktivnoj supstanci lijeka

Provedbom analize aktivne supstance lijeka, zabilježeno je da se najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A odnosi na lijekove koji sadrže fiksne kombinacije progestagena i estrogena (G03AA) i kontraceptive za hitnu upotrebu (G03AD). Djelatne tvari fiksnih kombinacija progestagena i estrogena za koje je zabilježen najveći broj prijava sumnji na nuspojave su drospirenon i etinilestradiol 29,24 % (162/554) i gestoden i etinilestradiol 18,05 % (100/554). Djelatna tvar kontraceptiva za hitnu upotrebu za koju je zabilježen najveći broj prijava sumnji na nuspojave je ulipristal 12,27 % (68/554). Na grafu 6. prikazani su dobiveni rezultati prema aktivnoj supstanci lijeka skupine G03A.



Graf 6 Raspodjela djelatnih tvari oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu

Kombinacija drospirenona i etinilestradiola za koje je zabilježen najveći broj prijava sumnji na nuspojave nalazi se u oralnim kontraceptivima Yaz 48,07 % (79/162) i Yasmin 44,16 % (69/162). Graf 7. prikazuje sve oralne kontraceptive koji sadrže kombinaciju drospirenona i etinilestradiola, a za koje su zabilježene prijave sumnji na nuspojave.



Graf 7 Oralni kontraceptivi koji sadrže kombinaciju drospirenona i etinilestradiola

Oralni kontraceptivi Lindynette 59,00 % (59/100) i Logest 39,00 % (39/100) sadrže kombinaciju gestodena i etinilestradiola za koje je zabilježen najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A. Uz njih, ovu kombinaciju progestagena i estrogena sadrži oralni pripravak Naelia 2,00 % (2/100). Ulipristal koji čini 12,57 % prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A djelatna je tvar ellaOne kontraceptiva za hitnu upotrebu.

4.7. Podjela nuspojava lijekova skupine G03A prema klasifikaciji organskih sustava

U tablici 10. prikazane su nuspojave lijekova skupina G03A prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA). Provedbom analize, najviše nuspojava zabilježeno je za SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki* (14,49 %), SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (11,98 %), SOC *Poremećaji probavnog sustava* (10,77 %), SOC *Psihijatrijski poremećaji* (8,99 %), SOC *Poremećaji živčanog sustava* (8,99 %) te SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (7,37 %).

Tablica 10 Nuspojave lijekova skupine G03A prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio nuspojava (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	3	0,24
Srčani poremećaji	11	0,89
Poremećaji uha i labirinta	8	0,65
Poremećaji oka	29	2,35
Poremećaji probavnog sustava	133	10,77
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	148	11,98
Poremećaji jetre i žuči	5	0,4
Poremećaji imunološkog sustava	1	0,08
Infekcije i infestacije	23	1,86
Pretrage	59	4,78
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	62	5,02
Poremećaji metabolizma i prehrane	21	1,7
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	48	3,89
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	12	0,97
Poremećaji živčanog sustava	111	8,99
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	52	4,21
Psihijatrijski poremećaji	111	8,99
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	4	0,32
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	179	14,49
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	56	4,53
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	91	7,37
Operativni i medicinski postupci	4	0,32
Krvožilni poremećaji	64	5,18
Ukupno	**1235**	**100**

4.7.1. Najčešće nuspojave lijekova skupine G03A prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e

Od 1235 nuspojava lijekova skupine G03A, najveći udio zauzimaju nuspojave iz SOC *Poremećaji živčanog sustava*, SOC *Poremećaji probavnog sustava*, SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*, SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*. Najčešće su: glavobolja 4,45 % (55/1235), mučnina 3,97 % (49/1235), metroragija 2,51 % (31/1235) i nedjelotvornost lijeka 2,51 % (31/1235). Dvadeset najčešćih nuspojava lijekova skupine G03A prikazano je u tablici 11.

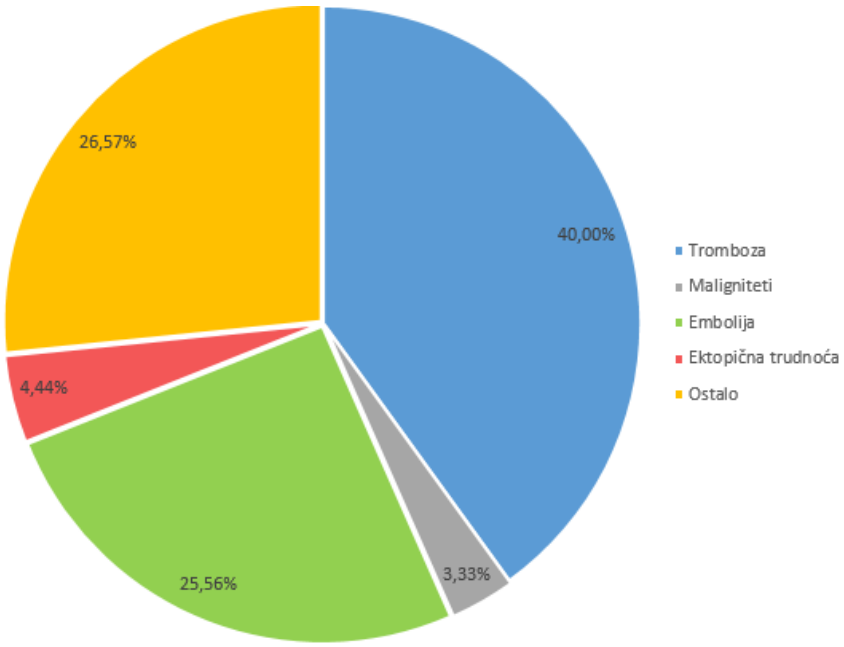
Tablica 11 Dvadeset najčešćih nuspojava oralnih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu (G03A)

Nuspojave lijekova skupine G03A	**Broj nuspojava**	**Udio nuspojava (%)**
Glavobolja	55	4,45
Mučnina	49	3,97
Metroragija	31	2,51
Nedjelotvornost lijeka	31	2,51
Vaginalno krvarenje	27	2,19
Plućna embolija	22	1,78
Abdominalna bol	22	1,78
Povećanje težine	19	1,54
Bol u ekstremitetima	18	1,46
Dispneja	18	1,46
Slučajna izloženost proizvoda djetetu	17	1,38
Slabost	17	1,38
Duboka venska tromboza	17	1,38
Povraćanje	15	1,21
Periferni edem	15	1,21
Nema štetnog događaja	15	1,21
Trudnoća prilikom terapije OHK	15	1,21

Venska tromboza	13	1,05
Depresija	13	1,05
Neplanirana trudnoća	13	1,02
Ostalo	793	64,21
Ukupno	**1235**	**100**

4.7.2. Ozbiljne nuspojave lijekova skupine G03A prema MedDRA-i

Graf 8. prikazuje ozbiljne nuspojave lijekova skupine G03A kodirane u MedDRA-i. Najveći se udio odnosi na trombozu 40,00 % (36/90), emboliju 25,56 % (23/90), ektopičnu trudnoću 4,44 % (4/90) i malignitete 3,33 % (3/90). Ostalo 26,57 % (24/90), odnosi se na nuspojave kao što su pokušaj samoubojstva, sinkopa, infarkt miokarda, moždani udar, angioedem, sljepoća, reumatoidni artritis, uveitis, krvarenje iz maternice, privremeni ishemijski napad, oštećenje bubrega, prijelom zdjelice.



Graf 8 Ozbiljne nuspojave lijekova G03A prema MedDRA-i

5. RASPRAVA

U razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine, Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je 515 prijava sumnji na nuspojave kombiniranih hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu (ATK G03A). U tome razdoblju, najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je u 2012., 2013. i 2018. godini.

U 2012. godini HALMED je zaprimio 1923 prijave sumnji na nuspojave ukupno 2460 lijekova. Broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijava jer se u jednoj mogu naznačiti sumnje na nuspojave više lijekova (*39*). Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova, na skupinu lijekova koji djeluju na mokraćni sustav i spolne hormone (ATK skupina G) odnosi se 4,15 % (102/2460). Ukupan je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2013. godini veći za 30 % u odnosu na 2012. godinu. U 2013. godini, HALMED je zaprimio 2491 prijava sumnji na nuspojave ukupno 2837 lijekova. Na lijekove skupine G odnosi se 5,29 % (150/2897). U rasponu od 2013. do 2018. godine, bilježi se linearni rast prijava sumnji. 2018. godine HALMED je zaprimio 4017 prijava sumnji na nuspojave 4956 lijekova, od kojih se na lijekove skupine G odnosi 3,15 % (156/4956). Izdvoji li se iz broja nuspojava lijekova skupine G, broj nuspojava kombiniranih hormonskih kontraceptiva (ATK G03A), podatci pokazuju sljedeće: u 2012. godini zabilježene su 54 prijave sumnji, a 2013. i 2018. godine 55 prijava sumnji na nuspojave lijekove skupine G03A. Nuspojave kombiniranih hormonskih kontraceptiva čine u 2012. godini 50 %, 2013. 36 % te u 2018. godini 32 % od ukupnog broja nuspojava lijekova skupine G, što prema ovim podacima ukazuje na blaži pad prijava sumnji na nuspojave u navedenim godinama.

Sumnje na nuspojave lijekova skupine G03A najviše su prijavljivanje za dobnu skupinu od 18 do 30 godina (38,45 %). Ti su podaci u skladu sa studijom koja upućuje na činjenicu da je upotreba hormonskih kombiniranih kontraceptiva najviše korištena u ranoj reproduktivnoj fazi (*40*). U dobnoj skupini od 31 do 45 godina prijavljeno je 26,99 % sumnji na nuspojave, što

je manje od prethodno navedenih podataka. Iako je za dobnu skupinu od 46 do 64 godina starosti prijavljeno samo 7,57 % sumnji na nuspojave, studija koja je istraživala koristi i rizike oralne kontracepcije kod žena starijih od 40 godina, došla je do zaključka da, iako plodnost opada s godinama, učinkovita je kontracepcija i dalje potrebna ženama starijim od 40 godina (*41*). Druga studija, korištena za usporedbu, potvrđuje rezultate dobivene u ovom diplomskom radu jer je prosječna dob žena koje koriste hormonsku kombiniranu kontracepciju 26 godina. Osim toga, u toj je studiji prikazano da je smanjena uporaba OHK u dobi iznad 40 godina zato što žene tih godina preferiraju druge metode kontracepcije. Isto tako, zdravstveni djelatnici ženama zrelije dobi, zbog povećanog rizika od kontraindikacija, nerado prepisuju OHK (*42*). Kod djece od najranije životne dobi do dvanaeste godine života, zabilježeno je 3,11 % prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A. To se može pripisati prijavi sumnji na nuspojave zbog slučajne izloženosti proizvoda djetetu. Studija koja je istraživala metodologiju hormonalne kontracepcije za adolescente, pokazala je da su oralni hormonski kontraceptivi efektivni oblik kontracepcije kod adolescenata, ali da mogu biti manje učinkoviti u usporedbi s odraslima. Jedan od razloga je to što se ne koriste kontinuirano te izazivaju i štetne nuspojave kao što je neredovito krvarenje. Iz tog razloga adolescenti ne odabiru ovaj način hormonalne terapije (*43*).

U razdoblju od 1993. do 2021. godine, najčešći su prijavitelji nuspojava lijekova skupine G03A bili liječnici (41,75 %), a na drugom mjestu ljekarnici 34,76 %. Izvješća o nuspojavama koja se nalaze na HALMED-ovim stranicama pokazuju trend u kojem su liječnici najzastupljenija skupina prijavitelja, iza kojih slijede ljekarnici. Također, nisu zanemarive prijave sumnji na nuspojave koje prijavljuju pacijenti i koje rastu iz godine u godinu što ukazuje na razvijeniju svijest ljudi o važnosti praćenja nuspojava.

Prema ozbiljnosti, u navedenom je razdoblju broj prijava sumnji na ozbiljne nuspojave lijekova skupina G03A iznosio 30,29 %. Broj prijava koje su klasificirane kao one koje nisu ozbiljne dvostruko je veći i iznosi 63,69 %.

Najveći udio nuspojava lijekova skupine G03A nepoznatog je ishoda (37,73 %). Također, bitno je istaknuti da je 31,09 % nuspojava rezultiralo oporavkom bez posljedica. Od ukupnog broja nuspojava lijekova skupine G03A, njih 0,16 % rezultiralo je smrtnim ishodom. U oba slučaja smrtnog ishoda, kao nuspojava navodi se plućna embolija te je kao suspektan lijek iz skupine G03A zabilježen onaj za koji je prijavljeno najviše ozbiljnih nuspojava kombiniranih oralnih kontraceptiva, a to je lijek Yasmin (18,59 %). Drugi smrtni ishod moguća je posljedica interakcije lijekova Yasmin i Cilest. Iako se plućna embolija izazvana lijekom Yasmin klasificira kao rijetka nuspojava, ukoliko postoji rizik od nastanka venske tromboembolije, potrebno je posavjetovati se s liječnikom kako bi se odabrala optimalna terapija za pacijenta (*44*).

Najveći udio prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A prema aktivnoj supstanci zabilježen je za drospirenon i etinilestradiol 28,36 %, gestoden i etinilestradiol 16,57 % te ulipristal 11,05 %. S druge strane, najmanji broj prijava sumnji zabilježen je za noretisteron (0,37 %) i kombinaciju etinilestradiola i dienogesta (0,55 %). Drospirenon i etinilestradiol aktivne su supstance lijekova Yaz i Yasmin, za koje je ujedno zabilježen i najveći broj nuspojava. Analizom prema generacijama oralnih kombiniranih kontraceptiva, utvrđeno je da se najveći broj prijava nuspojava odnosi na četvrtu generaciju (44,22 %), s pripadajućom djelatnom tvari drospirenonom. Broj prijava na nuspojave treće generacije iznosi 24,73 %, s pripadajućom djelatnom tvari gestodenom. Broj prijava za drugu generaciju iznosi 20,58 % (djelatna tvar ulipristal) te za prvu 10,47 %. To potvrđuje rezultate dobivene analizom prema djelatnoj tvari prikazane u grafu 5.

Prema HALMED-ovom Izvješću o potrošnji lijekova 2012. godine u Republici Hrvatskoj, terapijska skupina Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav (ATK G03), imala je značajno smanjenje potrošnje od godišnjeg prosjeka od 18 %, s obzirom na broj definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan u odnosu na godinu prije. Kombinirani oralni

kontraceptivi za sistemsku primjenu (ATK G03A), u financijskoj potrošnji 2012. godine bilježe porast od 1,25 milijuna kuna u odnosu na 2011. godinu kad je potrošnja iznosila 14,54 milijuna kuna. Usporedi li se zabilježeni broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A u 2012. godini prema djelatnoj tvari s HALMED-ovim podacima o potrošnji, može se uočiti da kombinacija gestodena i etinilestradiola ima veću potrošnju, dok kombinacija drospirenona i etinilestradiola ima manju potrošnju. Razlog je tome što su studije pokazale da OHK, koji sadrže djelatnu tvar drospirenon, uzrokuju povećani rizik od razvoja dubokih venskih tromboembolija sa smrtnim ishodom, što se odrazilo na potrošnju te djelatne tvari u kombinaciji s etinilestradiolom (*45*).

Potrošnja kombiniranih oralnih kontraceptiva, odnosno hormonskih kontraceptiva za sustavnu uporabu (G03A), u 2013. godini bilježi financijski porast od 1,08 milijuna kuna u odnosu na 2012. godinu. Prema Izvješću o potrošnji lijekova u 2013. godini, vidljivo je da se nastavlja trend rasta potrošnje djelatnih tvari gestodena i etinilestradiola te pad potrošnje drospirenona i etinilestradiola. U odnosu na 2012. i 2013. godinu, financijska je potrošnja mnogo veća u 2018. godini te iznosi 22,34 milijuna kuna.

Studije objavljene 2009. godine ukazale su na povećani rizik razvoja VTE kod primjene oralnih kontraceptiva s djelatnom tvari drospirenonom i uzrokovale su pad njihove potrošnje. Ako se uspoređuju 2012. i 2013. godina s 2018. godinom, zabilježen je eksponencijali rast potrošnje djelatnih tvari drospirenona i etinilestradiola dok je kombinacija gestodena i etinilestradiola doživjela manji pad potrošnje. Unatoč tome, gestoden i etinilestradiol i dalje bilježe veću potrošnju po broju godišnje izdanih kutija.

Prema istraživanju u ovom radu rezultati su pokazali da je u 2012. godini zabilježen najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A s obzirom na djelatnu tvari drospirenon i etinilestradiol. U 2013. godini najveći broj prijava sumnji zabilježen je za kombinaciju djelatnih tvari

gestoden i etinilestradiol dok je u 2018. godini zabilježen isti broj prijava sumnji na obje kombinacije djelatnih tvari.

Prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove, organski sustavi klasificirani su u skupine (engl. *System Organ Class*, SOC). Najveći je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A u razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. zabilježen za organski sustav SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki* (14,49 %), SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (11,98 %), SOC *Poremećaji probavnog sustava* (10,77 %), SOC *Psihijatrijski poremećaji* (8,99 %), SOC *Poremećaji živčanog sustava* (8,99 %) te SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (7,37 %). S obzirom da kombinirani oralni kontraceptivi djeluju na put hipotalamus-hipofiza-jajnik, osovinu o kojoj ovisi reprodukcijska funkcija, očekivano je da će prevladavati nuspojave reproduktivnog sustava.

Najčešće prijavljivanje nuspojave lijekova skupine G03A bile su glavobolja (4,45 %) i mučnina (3,97 %). Prema podacima iz Izvješća o nuspojavama, mučnina i glavobolja svrstane su u deset najčešće prijavljenih nuspojavama iz godine u godinu. Također, mučnina se svake godine nalazi na vrhu liste što je očekivano budući da većina lijekova prolazi kroz gastrointestinalni trakt u kojem se apsorbiraju, metaboliziraju i izlučuju. Ove nuspojave lako su uočljive prijavitelju, jasno su vremenski povezane s primjenom lijeka te utječu na kvalitetu života pacijenta/korisnika lijeka što je još jedan od razloga zašto su među najčešće prijavljenim nuspojavama svake godine. Američka studija objavljena 2005. godine, u kojoj se proučavao utjecaj kombiniranih oralnih kontraceptiva na glavobolju, iznosi zaključak da se ona javlja u prvim mjesecima uporabe lijeka (*46*). Mogući su razlozi nastanka glavobolje nagomilavanje vode u tijelu te estrogenska komponenta lijeka, što potvrđuje i norveška studija iz 2006. godine (*32, 47*). Već su istraživanja iz 1972. godine dokazala da je glavobolja česta nuspojava uporabe lijeka koja, ukoliko se javlja kasnije i postaje mnogo jača i opasnija, može biti jedan od prvih znakova pojave tromboemboličnih oboljenja (*48*).

Dvije studije koje su, između ostalog, istaknule mučninu kao nuspojavu, utvrdile su da je ona prisutna tijekom terapije estrogenskom komponentom, što potvrđuje i knjiga Planiranje obitelji u kojoj se mučnina navodi kao najčešća nuspojava estrogena (*32, 49*).

Nuspojave se lijekova skupina G03A osim na nacionalnoj razini mogu analizirati i na području Europske unije. Na službenim stranicama središnje baze nuspojava lijekova u EU, *EudraVigilance*, mogu se pronaći izvješća za lijekove s odobrenjem stavljanja lijeka u promet i djelatne tvari. Izvješća sadrže statističke podatke koji obuhvaćaju vremensko razdoblje do svibnja 2021. godine. U ovom su radu analizirana pojedinačna izvješća djelatnih tvari skupine G03A za koje je zabilježen najveći broj prijava sumnji na nuspojave, a to su G03AA07 drospirenon i etinilestradiol, G03AA10 gestoden i etinilestradiol te G03AD02 ulipristal. Do svibnja 2021. godine za navedene djelatne tvari zaprimljeno je 44878 prijava sumnji na nuspojave. Od toga se čak 83,06 % odnosi na kombinaciju djelatnih tvari drospirenona i etinilestradiola što je u skladu s rezultatima ovoga rada. Najveći broj prijava odnosi se na dobnu skupinu od 18 do 64 godina (od 52,85 % do 82,34 %). Za pacijente ženskog spola zaprimljen je najveći broj prijava sumnji (od 98,84 % do 99,35 %). Najčešći su prijavitelji nuspojava bili zdravstveni djelatnici. Najviše nuspojava za navedene djelatne tvari zabilježeno je za organski sustav SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*, SOC *Krvožilni poremećaji*, SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*, SOC *Poremećaji živčanog sustava* (*50*). Kako bi se dobiveni podaci mogli uspoređivati i na svjetskoj razini, korištena je *VigiAccess* baza nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije koju vodi Centar za praćenje Uppsala (engl. *Uppsala Monitoring Centre*, UMC) (*51*). U ovoj su bazi nuspojava, kao i u prethodnoj, analizirana izvješća već navedenih djelatnih tvari. Uspoređujući izvješća, vidljivo je da se podaci podudaraju. Najveći broj prijava nuspojava odnosi se na ženski spol, u dobnoj granici od 18 do 64 godine. Na globalnoj je razini najveći broj nuspojava zabilježen za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, SOC Ozljede, trovanja i*

proceduralne komplikacije, SOC *Krvožilni poremećaji* i SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki.*

Iako je na europskoj i globalnoj razini bol najučestalija nuspojava, u ovom je istraživanju zabilježeno da ona čini tek 0,4 % nuspojava. Unatoč tome, rezultati dobiveni u ovom istraživanju podudaraju se s podacima o nuspojavama iz baza *EudraVigilance* i *VigiAccess*.

Nadalje, u ovom su diplomskom istraživanju utvrđene mnoge nuspojave kombiniranih oralnih kontraceptiva. Provedena je analiza najozbiljnijih, a najveći se udio odnosi na tromboembolična oboljenja (40,00 %), plućnu emboliju (25,56 %), ektopičnu trudnoću (4,44 %) i malignitete (3,33 %).

Primjena lijekova nosi određene rizike koji se mogu identificirati u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, ali i kasnije kada se lijek već nalazi u prometu. Rizici se mogu razlikovati prema težini, ozbiljnosti i utjecaju na zdravlje pojedinca. Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP), dokument je koji opisuje sustav upravljanja važnim rizicima. Upravljanje njima sastoji se od identificiranja i ocjene važnih rizika, iznošenja informacija zdravstvenim djelatnicima te pacijentima (*52*).

Također, kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost pojave nuspojava povezanih s izloženosti lijeku ili kako bi se u slučaju pojave nuspojava smanjila njihova težina i utjecaj na bolesnika, provode se mjere i aktivnosti minimizacije rizika (engl. *Risk Minimization Measures*, MMR). Primjeri su MMR-ova informacije navedene u uputi o lijeku ili na pakiranju lijeka, načinu propisivanja lijeka ili mjesta izdavanja lijeka. Osim toga, postoje i dodatne mjere minimizacije rizika. Njihov sadržaj odobrava HALMED, a to mogu biti različiti edukacijski programi, kontrolirani pristup lijeku te druge mjere minimizacije. Dodatni MMR-ovi mogu biti namijenjeni zdravstvenim djelatnicima, korisnicima lijeka i slično. Njihova je svrha pružanje relevantnih informacija o određenoj nuspojavi, odnosno riziku primjene lijeka. Za lijekove skupine G03A odobreni su dodatni edukacijski materijali za zdravstvene djelatnike: popratno pismo i lista provjere za zdravstvene

radnike te lista provjere za propisivače. Pismo zdravstvenim radnicima (engl. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) informacija je kojom se osigurava sigurna i djelotvorna primjena lijeka, a zdravstvenim radnicima ga upućuje HALMED ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Cilj je informirati zdravstvene radnike o važnim sigurnosnim pitanjima i pružiti im upute za poduzimanje određenih mjera ili promjenu načina postupanja s određenim lijekom. Osim toga, dostupni su i edukacijski materijali za pacijenta koji sadrže važne informacije za korisnicu i karticu s informacijama za korisnicu (*53*). Ove su mjere minimizacije poduzete u svrhu sprječavanja rizika od tromboemboličnih oboljenja. Na stranicama Mreže nacionalnih agencija za lijekove (engl. *Heads of Medicines Agencies*, HMA) nalazi se Izvješće o procjeni rizika za djelatne tvari oralnih hormonskih kontraceptiva. Prema Planu upravljanja rizikom, venska i arterijska tromboembolija identificirane su kao važni rizici za koje su uključene dodatne mjere minimizacije rizika.

Primjena bilo kojeg OHK povećava rizik od tromboembolije u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Druge djelatne tvari, kao što su drospirenon i gestoden, mogu nositi dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni oralne hormonske kontracepcije treba donijeti nakon procjene rizika i edukativnog razgovora s pacijenticom (*53*). Od velike je važnosti naglasiti prisutnost čimbenika rizika te podizanje svijesti o simptomima tromboembolije. Uloga je dodatnih mjera minimizacije rizika olakšanje procesa konzultacija s pacijenticom u smislu navođenja kontraindikacija i mjera opreza prije propisivanja oralne hormonalne kontracepcije.

6. ZAKLJUČAK

Kombinirana hormonalna kontracepcija lijek je koji, osim što sprječava trudnoću, pomaže i pri liječenju različitih medicinskih stanja. Zbog velikog izbora kontracepcije, omogućena je bolja individualizacija terapije. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 11. lipnja 1993. do 2. veljače 2021. godine zaprimila je 515 prijava sumnji na nuspojave kombiniranih hormonskih kontraceptiva za sustavu primjenu (ATK G03A). Najveći broj prijava zaprimljen je za pacijente ženskog spola, a najčešći su prijavitelji sumnji bili liječnici. Za dobnu skupinu od 18. do 30. godine zaprimljen je najveći broj prijava sumnji. Od 515 prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine G03A, najviše ih se odnosi na SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*, SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*, SOC *Poremećaji probavnog sustava.* Najčešće prijavljivane nuspojave bile su glavobolja i mučnina. Prema ozbiljnosti, dvostruko je veći broj nuspojava koje nisu ocijenjene ozbiljnima od onih koje jesu. Analizom nuspojava prema aktivnoj supstanci lijeka, utvrđeno je da se najviše prijava sumnji odnosi na kombinaciju djelatnih tvari drospirenon i etinilestradiol, gestoden i etinilestradiol te u manjoj mjeri djelatnu tvar ulipristal. Usporedbom rezultata ovog istraživanja s podacima o nuspojavama lijekova skupine G03A na europskoj i svjetskoj razini, utvrđeno je da se podaci podudaraju, osim boli kao zabilježene nuspojave koja u ovom istraživanju nije klasificirana kao učestala.

S obzirom na ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova, udio je prijava koje se odnose na lijekove skupine G03A zanemariv. Jedan od razloga je nedovoljna edukacija pacijenta te njegova nemogućnost prepoznavanja potencijalnog neželjenog učinka. Također, mnoge su prijave nuspojava nepotpune, što ukazuje na potrebu educiranja prijavitelja s ciljem bolje analize podataka. S educiranjem bi se trebalo otpočeti u ranoj reproduktivnoj dobi kroz predmete zdravstvenog odgoja i različite radionice kojima bi se omogućilo da pacijent postane svjestan mogućih rizika koje nose ovi lijekovi.

7. LITERATURA

1. History of oral contraception. *Virtual Mentor* **2**, (2000).
2. B. Seaton. Noncompliance among oral contraceptive acceptors in rural Bangladesh. *Stud Fam Plann* **16**, 52-59 (1985).
3. Šimunić V. i sur. Hrvatski kongres o kontracepciji. Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb, Fotosoft d.o.o., 2002.
4. P. M. Preshaw, Oral contraceptives and the periodontium. *Periodontol 2000* **61**, 125-159 (2013).
5. G. Bertram, S. Katzung, B. Masters, A. J. Trevor. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. .
6. P. M. Wise, S. Suzuki, C. M. Brown. Estradiol: a hormone with diverse and contradictory neuroprotective actions. *Dialogues Clin Neurosci* **11**, 297-303 (2009).
7. F. Fruzzetti, F. Trémollieres, J. Bitzer. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecological Endocrinology* **28**, 400-408 (2012).
8. A. E. Schindler *et. al.* Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* **46 Suppl 1**, S7-S16 (2003).
9. S. Graham, I. S. Fraser, The progestogen-only mini-pill. *Contraception* **26**, 373-388 (1982).
10. A.M. Kaunitz. Progestin-only pills (POPs) for contraception. [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/progestin-only-pills-pops-for-contraception.
11. W. K. Fok, P. D. Blumenthal. Update on emergency contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* **28**, 522-529 (2016).
12. E. S.Hill. This is your brain on birth control: the surprising science of women, hormones, and the law of unintended consequences. New York: Penguin Random House LLC; 2019.
13. M. H. Cooper DB, Oral Contraceptive Pills. [Updated 2021 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. [cited 2021 Apr 10]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/.
14. S. Killick, E. Eyong, M. Elstein, Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles. *Fertil Steril* **48**, 409-413 (1987).
15. H. R. Allen. Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counselin. [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/combined-

estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use.
16. WHOCC - Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. [cited 2021 Apr 10]. Available from: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf.
17. d. o. o. MJ. ATK klasifikacija - Mediately Baza Lijekova [Internet]. [cited 2021 Apr 14]. Available from: https://mediately.co/hr/atcs.
18. d. o. o. MJ. Hormonski kontraceptivi za sustavnu primjenu (G03A) — Mediately Baza Lijekova [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: https://mediately.co/hr/atcs/G03A/hormonski-kontraceptivi-za-sustavnu-primjenu.
19. Baza lijekova | Lijekovi.: HALMED [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: /Lijekovi/Baza-lijekova/
20. Pojmovi - Što je farmakovigilancija? | Farmakovigilancija .: HALMED[Internet]. .: HALMED. [cited 2021 Mar 21]. Available from: /Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/.
21. M. Hacker. Chapter 13 - Adverse drug reaction. In: Pharmacology. Academic press; 2009:327-352.
22. E. D. Marsh. Adverse drug reaction. [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/adverse-drug-reactions/adverse-drug-reactions.
23. EMA - Pharmacovigilance: Overview. [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview.
24. Pravilnik o farmakovigilanciji [Internet]. [cited 2021 Apr 16]. Available from: https://narodne novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html.
25. Farmakovigilancija | Povijesni prikaz praćenja sigurnosti primjene lijekova u Hrvatskoj.: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2021 Apr 16]. Available from: /Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/.
26. Zakon o lijekovima [Internet]. [cited 2021 Apr 16]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
27. Farmakovigilancija | Kako prijaviti nuspojavu?/ Postupak ocjene nuspojava .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2021 Apr 18]. Available from: /Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/.

28. Popis baza i registara HALMED-a.: HALMED [Internet]. [cited 2021 Apr 2] Available from: https://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Osnovni-podaci-i-dokumenti/Pravo-na-pristup-informacijama/Popis-baza-i-registara-HALMED-a/.
29. EMA - Eudravigilance [Internet]. [cited 2021 Apr 5] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance.
30. EMA - Safety signals: recommendations now available in all EU languages[Internet]. [cited 2021 Apr 5] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/safety-signals-recommendations-now-available-all-eu-languages.
31. R. Sabatini, R. Cagiano, T. J. Rabe. Adverse Effects of Hormonal Contraception. In: Reproduktionsmed. Endokrinol 2011; 8 (Sonderheft 1), 130-156.
32. Lj. Randić, L. Andolšek i sur. Planiranje obitelji. Opatija: Otokar Keršovani - Rijeka; 1984.
33. K. Sherif. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* **180**, S343-348 (1999).
34. Farmakovigilancija | Lista ozbiljnih nuspojava.: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2021 Apr 17]. Available from: https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/.
35. I. R. Edwards, J. K. Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* **356**, 1255-1259 (2000).
36. KY. Hartigan, JQ Wong. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. Elsevier, vol 23. 2000:27.
37. EMA - Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs). [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/note-guidance-eudravigilance-human-processing-safety-messages-individual-case-safety-reports-icsrs_en.pdf.
38. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: Data elements for transmission of individual case safety reports E2B(R2) . [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E2B_R2_Guideline.pdf.

39. Uvod - Izvješća o nuspojavama | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2021 Apr 25]. Available from: /Farmakovigilancija/Izvjesca-o-nuspojavama/.

40. N. Firman, M. J. Palmer, I. M. Timæus, K. Wellings. Contraceptive method use among women and its association with age, relationship status and duration: findings from the third British National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *BMJ Sex Reprod Health*, (2018).
41. R. H. Allen, C. A. Cwiak, A. M. Kaunitz, Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ* **185**, 565-573 (2013).
42. M. Rotermann, S. Dunn, A. Black, Oral contraceptive use among women aged 15 to 49: Results from the Canadian Health Measures Survey. *Health Rep* **26**, 21-28 (2015).
43. N. Gupta, S. Corrado, M. Goldstein, Hormonal contraception for the adolescent. *Pediatr Rev* **29**, 386-396; quiz 397 (2008).
44. d.o.o. Yasmin 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete - Mediately Baza Lijekova. [Internet]. [cited 2021 Apr 25] Available from: https://mediately.co/hr/drugs/BdVYd9B1yV16HmKUdGNOB9GpMha/yasmin-0-03-mg-3-mg-filmom-oblozene-tablete.
45. Nova saznanja vezana uz primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže drospirenon.: HALMED [Internet].: HALMED. [cited 2021 May 1]. Available from: /Novosti-i-edukacije/Novosti/2011/Nova-saznanja-vezana-uz-primjenu-kombiniranih-oralnih-kontraceptiva-koji-sadrze-drospirenon/.
46. E. W. Loder, D. C. Buse, J. R. Golub, Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* **193**, 636-649 (2005).
47. K. Aegidius, J. A. Zwart, K. Hagen, B. Schei, L. J. Stovner, Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology* **66**, 349-353 (2006).
48. B. W. Sommerville. The influence of hormones upon migraine in women, Med J. Austr. 2:6, 1972.
49. R. Aznar-Ramos, J. Ginger-Velázquez, R. Lara-Ricalde, J. Martinez-Manautou, Incidence of side effects with contraceptive placebo. *Am J Obstet Gynecol* **105**, 1144-1149 (1969).
50. European database of suspected adverse drug reaction reports - Search [Internet]. [cited 2021 May 1]. Available from: http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html.
51. VigiAccess [Internet]. [cited 2021 May 1]. Available from: http://www.vigiaccess.org/.

52. Plan upravljanja rizikom (RMP) [Internet]. [cited 2021 Jun 5]. Available from: https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Plan-upravljanja-rizikom-RMP/.
53. Mjere minimizacije rizika (MMR) HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2021 Jun 9]. Available from: Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/.