

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 77034
Giden Evrak Tarihi: 12.07.2013
Güvenlik Kodu: 661947
İşlem Takip No: 988017

Sayı : 46977249-510.01.10
Konu : Doktor Bilgilendirme Mektubu

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ
Willy Brandt Sokak No:9 06690
ÇANKAYA/ANKARA

İlgi : 24.03.2008 sayılı yazımız

Bakanlığımızca sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla mektup yazılması uygulamasına karar verildiği ilgi yazımız ile daha önce tarafınıza bildirilmiştir.

Bu doğrultuda “**Siproteron asetat (2 mg) ve etinilestradiol (35 µg)**” içeren ürünlerle ilgili yapılan güvenlik güncellemelerinin duyurulması hakkında dağıtılması Kurumumuzca onaylanan doktor bilgilendirme mektubunun resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Ecz. Güven ARTIRAN
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı

Ek: Siproteron asetat (2 mg) ve etinilestradiol (35 µg) Sayın Doktor Mektubu (6 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.iegml.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.



Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 35 99

www.iegml.gov.tr

SİPROTERON ASETAT (2 MG) VE ETİNİLESTRADİOL (35 µG) İÇEREN İLAÇLARLA İLGİLİ BİLGİLENDİRME

Sayın Doktor,

Bu mektup, siproteron asetat 2 mg ve etinilestradiol 35 µg içeren ilaçların (ülkemizde ruhsatlı olan ürünler: Diane 35 Draje, Elleacnelle Draje ve Gynelle Draje) yararlarına ve bilinen tromboembolik risklerine dair gerçekleştirilmiş bir incelemenin sonuçları hakkında sizi bilgilendirmek üzere Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Risk Yönetimi Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Bu inceleme Avrupa İlaç Ajansı (EMA) Farmakovijilans Risk Değerlendirme Kurulu (PRAC) tarafından söz konusu ürünlerle ilişkili venöz ve arteriyel tromboembolizm (VTE ve ATE) riski hakkındaki endişeler üzerine gerçekleştirilmiştir.

Özet

Siproteron asetat 2 mg/etinilestradiol 35 µg içeren ilaçlar;

- o Doğurganlık çağındaki kadınlarda androjen duyarlılığına bağlı orta-şiddetli akne (sebore ile birlikte veya tek başına) ve/veya hirsutizm tedavisinde endikedir.
- o Akne tedavisinde yalnızca topikal veya sistemik antibiyotik tedavisi ile başarısız olunan durumlarla kullanılmalıdır.
- o Hormonal kontraseptif gibi etki gösterdiğinden, diğer hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanılmamalıdır.
- o Tromboembolizm riski ve risk faktörlerine (örn. ilerleyen yaş, sigara tüketimi, hareketsizlik) dair farkındalığın artırılması için bu risk hakkındaki uyarı ve önlemler güçlendirilmiştir.

Güvenlilik endişesi ile ilgili ayrıntılı bilgi ve öneriler

PRAC yayınlanan literatürler dahil olmak üzere, siproteron asetat 2 mg ve etinilestradiol 35 µg içeren ilaçların tromboembolizm riskleri ve yararlarına dair mevcut tüm bilgileri değerlendirmiştir. PRAC, siproteron asetat 2 mg ve etinilestradiol 35 µg içeren ilaçları kullanan kişilerde VTE ve ATE riskinin arttığı sonucuna varmıştır. Artan VTE riskinin en yüksek olduğu dönem, herhangi bir siproteron asetat 2 mg/etinilestradiol 35 µg ürünü kullanıma başlandıktan sonraki bir yıllık dönem veya doğum kontrol hapı kullanımına en az bir ay ara verildikten sonra tedaviye yeniden başlanan veya tedavinin değiştirildiği dönemdir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, VTE insidansının, siproteron asetat 2 mg ve etinilestradiol 35 µg içeren ilaçları kullanan kişilerde levonorgestrel içeren kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kişilerden 1,5 ila 2 kat yüksek olduğunu ve desogestrel/gestoden/drospirenolone içeren KOK'lara ilişkin riske benzer olabileceğini göstermiştir.

Komplikasyonların ve ölümcül sonuçların önlenmesi, VTE tanısının zamanında ve doğru konulmasının sağlanabilmesi için sağlık mesleği mensuplarının ve siproteron asetat 2 mg ve etinilestradiol 35 µg içeren ilaçları kullanan kadınların VTE riskinden haberdar olması önemlidir.

Ayrıntılı bilgi için söz konusu güvenlik uyarısına istinaden ülkemizde güncellenecek olan kısa ürün bilgisine ekte yer alan metinden bakabilirsiniz.

Raporlama gerekliliği

Siproteron asetat 2 mg ve etinilestradiol 35 µg içeren ürünleri reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda ilgili firma yetkililerini ve/veya T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 33 00) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Risk Yönetimi Dairesi
Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi

EK

Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)

4.1. Terapötik Endikasyonlar

[Mevcut endikasyonlar çıkartılacak ve endikasyonlar aşağıdaki şekilde düzenlenecektir]

Doğurganlık çağındaki kadınlarda androjen duyarlılığına bağlı orta dereceli ila şiddetli akne (sebore ile birlikte veya tek başına) ve/veya hirsutizm tedavisi.

Akne tedavisinde yalnızca topikal veya sistemik antibiyotik tedavisinin başarısız olunan durumlarda.

Hormonal kontraseptif gibi etki gösterdiğinden, diğer hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

[Bu bölüme aşağıdaki ifade eklenecektir.]

[...]

Kullanım süresi

Semptomların hafiflemesine kadar geçen süre en az üç aydır. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, tedavi eden hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

[...]

4.3. Kontrendikasyonlar

[Bu bölüme aşağıda yer alan tromboembolizmle ilgili kontrendikasyonlar eklenecektir]

[...]

- Diğer hormonal kontraseptiflerle eşzamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.1)
- Geçmişte veya devam etmekte olan venöz tromboz (derin venöz tromboz, pulmoner embolizm)
- Geçmişte veya devam etmekte olan arteriyel tromboz (örn. miyokard enfarktüsü) ya da ön belirtileri (örn. anjina pectoris ve geçici iskemik atak).
- Serebrovasküler kaza bulgusu veya öyküsü
- Venöz veya arteriyel trombozla ilgili şiddetli veya birden fazla risk faktörünün varlığı (bkz. Bölüm 4.4), örneğin:
 - Vasküler semptomların eşlik ettiği diyabet
 - Şiddetli hipertansiyon
 - Şiddetli dislipoproteinemi
- Aktifleşmiş protein (APC) direnci, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı) gibi venöz veya arteriyel trombozla ilgili kalıtsal veya edinilmiş yatkınlık

[...]

4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

[Bu bölüme aşağıdaki ifade eklenecektir]

<Ticari adı>, aylık döngünün 21 günü süresince kullanılmak üzere progesteron olarak siproteron asetat, östrojen olarak etinilestradiol içermektedir. Kombine oral kontraseptif (KOK) benzeri bir bileşime sahiptir.

Kullanım süresi

Semptomların hafiflemesine kadar geçen süre en az üç aydır. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, tedavi eden hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

[...]

Aşağıdaki durum/risk faktörlerinden mevcut olması halinde, hastaya özgü olası risklere karşı <Ticari adı> kullanımına ilişkin fayda tartışılmalı ve <Ticari adı> kullanmaya başlamadan önce hastayla kullanım konusu değerlendirilmelidir. Bu durum veya risk faktörlerinin herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması, şiddetlenmesi veya alevlenmesi halinde hasta doktoruyla irtibata geçmelidir. Doktor da <Ticari adı> kullanımına devam edilip edilmemesi konusunda karar vermelidir.

[...]

Dolaşım bozuklukları

- <Ticari adı> kullanımı, venöz tromboembolizm (VTE) riskini bu ilacın kullanılmaması durumuna kıyasla arttırmaktadır. Artan VTE riskinin en yüksek olduğu dönem <Ticari adı> kullanımına başlandıktan sonraki bir yıllık dönem veya doğum kontrol hapı kullanımına en az bir ay ara verildikten sonra tedaviye yeniden başlanan veya tedavinin değiştirildiği dönemdir. Venöz tromboembolizm olguların %1-2'si ölümcül olabilmektedir.
- Epidemiyolojik çalışmalar, VTE insidansının <Ticari adı> kullanan kişilerde levonorgestrel içeren kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kişilerden 1,5 ila 2 kat yüksek olduğunu ve desogestrel/gestoden/drospirenon içeren KOK'lara ilişkin riske benzer olabileceğini göstermiştir.
- <Ticari adı> kullananlar arasında polikistik over sendromuyla ilişkili durumda olduğu gibi kardiyovasküler riskin doğuştan artmış olduğu hastalar olabilir.
- Epidemiyolojik çalışmalar hormonal kontraseptif kullanımı arteriyel tromboembolizm (miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak) riskindeki artışla da ilişkilendirmiştir.
- Son derece nadir olmakla birlikte, hormonal kontraseptif kullananlarda diğer kan damarlarında (örn. hepatik, mezenterik, renal, serebral veya retinal ven ve arterlerde) tromboz geliştiği bildirilmiştir.
- Venöz veya arteriyel tromboz ya da serebrovasküler kaza semptomları arasında; tek taraflı olağan dışı bacak ağrısı/ bacakta şişme; göğüste ani ve şiddetli ağrı (sol kola yayılıp yayılmamasına bakılmaksızın); ani soluksuzluk; aniden başlayan öksürük; herhangi bir olağan dışı, şiddetli, uzun süreli baş ağrısı; ani kısmi veya tam görme kaybı; diplopi; geveleyerek

konusma veya afazi; vertigo; fokal nöbetle birlikte veya nöbet olmaksızın bayılma; aniden başlayan, vücudun bir tarafını veya tamamını etkileyen güçsüzlük ya da belirgin uyuşukluk; motor bozukluklar; 'akut' abdomen yer alabilir.

• Venöz tromboembolik olay riski aşağıdaki durumlarda artmaktadır:

- Artan yaş;
- Sigara kullanımı (risk özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda tiryakilikle ve yaşın ilerlemesiyle daha da artmaktadır). 35 yaş üzerinde olup <Ticari adı> kullanmak isteyen kadınlara kesinlikle sigara içmemeleri önerilmelidir;
- Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynde nispeten genç yaşta venöz tromboembolizm gelişmesi). Kalıtsal yatkınlıktan şüphelenilmesi halinde, kadının herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımıyla ilgili karar verilmeden önce bir uzmana sevk edilmesi gerekmektedir;
- Uzun süreli hareketsizlik, majör ameliyat, herhangi bir bacak ameliyatı veya majör travma. Bu durumlarda kullanımının bırakılması (elektif ameliyat durumunda en az dört hafta önceden) ve hareketin tamamen geri kazanılmasından sonraki iki haftaya kadar tekrar başlanılmaması önerilebilir. <Ticari adı> kullanımının kesilmemiş olduğu durumlarda antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
- Obezite (vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'den fazla olması).

• Arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler kaza riski aşağıdakilerle artmaktadır:

- Artan yaş;
- Sigara kullanımı (risk özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda tiryakilikle ve yaşın ilerlemesiyle daha da artmaktadır). 35 yaş üzerinde olup <Ticari adı> kullanmak isteyen kadınlara kesinlikle sigara içmemeleri önerilmelidir;
- Dislipoproteinemi;
- Obezite (vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'den fazla olması);
- Hipertansiyon;
- Migren;
- Valvüler kalp hastalığı;
- Atrial fibrilasyon;
- Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynde nispeten genç yaşta arteriyel tromboz gelişmesi). Kalıtsal yatkınlıktan şüphelenilmesi halinde, kadının herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımıyla ilgili karar verilmeden önce bir uzmana sevk edilmesi gerekmektedir.

• Dolaşımla ilgili advers olaylarla ilişkilendirilmiş olan diğer tıbbi durumlar arasında diyabet, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (örn. Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı yer almaktadır.

• Lohusalık döneminde tromboembolizm riskinin arttığı mutlaka dikkate alınmalıdır ('Hamilelik ve Emzirme' ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.6).

- <ticari adı> kullanımı sırasında migrenin sıklık veya şiddetinde artış olması (serebrovasküler olaya ilişkin ön belirti olabilir) <Ticari adı> kullanımının derhal kesilmesini gerektirebilir.

<Ticari adı> kullanan kadınların olası tromboz semptomlarıyla karşılaşmaları halinde doktorlarıyla irtibata geçmeleri gerektiği özellikle vurgulanmalıdır. Trombozdan şüphelenilmesi veya doğrulanması halinde, <Ticari adı> kullanımı kesilmelidir. Antikoagülan tedavinin (kumarinler) teratojenisitesi nedeniyle uygun kontrasepsiyona başlanmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

[Bu bölüme aşağıdaki ifade eklenecektir.]

[...]

- <Ticari adı> kullanan tüm kadınlarda tromboembolizm riski artmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

[Aşağıdakiler, advers reaksiyon tablosuna eklenecektir.]

- Vasküler Bozukluklar Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$): Tromboembolizm

[Aşağıdakiler, advers reaksiyon tablosunun altına eklenecektir.]

Aşağıdaki ciddi advers olaylar <Ticari adı> kullanan kadınlarda bildirilmiş olup, Bölüm 4.4’de Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri’nde ele alınmıştır:

- Venöz tromboembolik bozukluklar
- Arteriyel tromboembolik bozukluklar

[...]