



ORALNA HITNA KONTRACENCIJA

Smjernice za primjenu oralne hitne kontracepcije
S2k postupnik
EBM 2015



Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju
Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju
Sekcija ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti
Hrvatskog liječničkog zbora

Zagreb, rujan 2015. godine



ORALNA HITNA KONTRACENCIJA

Smjernice za primjenu oralne hitne kontracepcije
S2k postupnik
EBM 2015

Koordinator i voditelj

prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani

Moderatori

prof. dr. sc. Velimir Šimunić, dr. sc. Lana Škratić

Radna skupina HDGEHR

prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, prof. dr. sc. Velimir Šimunić,
dr. sc. Lana Škratić, prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn

Radna skupina HDGO

prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, dr. sc. Ivan Jandrić,
dr. Tajana Klepac Pulanić, dr. Linda Zanchi, dr. Petar Lozo



Izdavač

FotoSoft i FS d.o.o.
www.fotosoft.hr

Za izdavača

doc. dr. sc. Jana Žiljak Vujić

Urednik

prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani

Recenzenti

prof. dr. sc. Ante Ćorušić
prof. dr. sc. Herman Haller
prof. dr. sc. Slavko Orešković

Dizajn i grafička priprema:

Sonja Mašić, d-znak
d-znak.com

ISBN

978-953-7064-30-3

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 000911639.



PREDGOVOR

Poštovane kolegice i kolege,

Smjernice o oralnoj hitnoj kontracepciji rezultat su rada dva ginekološka društva i jedne sekcije Hrvatskoga liječničkog zbora.

Neposredno potaknuti odlukom Europske komisije o promjeni režima izdavanja lijeka ellaOne® iz receptnog u bezreceptni, Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR), Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju (HDGO) i Sekcija ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) odlučili su izdati smjernice o oralnoj hitnoj kontracepciji s ciljem jasnog izražavanja svih do danas dostupnih, znanstveno utemeljenih i stručnih stavova o ključnim aspektima hitne kontracepcije kako bi liječnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima pomogli da ženama omoguće učinkovitu i sigurnu primjenu ovih metoda kontracepcije sa svrhom smanjenja neplaniranih trudnoća i pobačaja.

Smjernice za oralnu hitnu kontracepciju temelje se na medicinskim dokazima - aktualnim znanstvenim spoznajama i kliničkim postupnicima, a ocijenjeni su kvalitetom medicinski utemeljenih dokaza, vrstom preporuke te postupcima formalnog konsenzusa, čime se kvalificiraju kao drugi stupanj smjernica i postupnika - S2k.

Zagreb, 2. rujna 2015.

Prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani

Koordinator i voditelj izrade Smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji



Sadržaj

PREDGOVOR	
UVOD.....	1
Razlog izrade smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji	1
Ciljne skupine korisnika smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji	1
Što se želi postići smjernicama o oralnoj hitnoj kontracepciji	1
POJMOVI I DEFINICIJE	2
KLASIFIKACIJA SMJERNICA.....	2
KLASIFIKACIJA AKTUALNIH SMJERNICA.....	3
SAŽETAK KLJUČNIH PREPORUKA.....	4
1. DEFINICIJA ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE.....	7
2. METODE ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE	9
3. INDIKACIJE ZA UPOTREBU ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE	9
4. KADA TREBA PRIMIJENITI METODE ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE.....	10
5. MEHANIZAM DJELOVANJA ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE.....	15
5.1. Utjecaj na razvoj folikula i ovulaciju.....	15
5.2. Utjecaj na transport i funkciju spermija.....	15
5.3. Utjecaj na transport embrija.....	16
5.4. Utjecaj na receptivnost endometrija i implantaciju.....	16
6. DJELOTVORNOST METODA ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE	17
7. SIGURNOST PRIMJENE I NUSPOJAVE ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE.....	19
7.1. Promjene načina vaginalnog krvarenja	19
7.2. Mučnina i povraćanje.....	19
7.3. Druge nuspojave.....	19
8. UTJECAJ ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE NA TRUDNOĆU	20
9. KONTRAINDIKACIJE I MJERE OPREZA.....	20
10. PRIPREMA ZA UPOTREBU ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE	21
11. POSEBNA PITANJA.....	22
11.1. Dojenje i upotreba oralne hitne kontracepcije.....	22
11.2. Tjelesna težina i oralna hitna kontracepcija.....	22
11.3. Upotreba oralne hitne kontracepcije prije spolnog odnosa	22
11.4. Upotreba oralne hitne kontracepcije nakon više od jednog nezaštićenog spolnog odnosa.....	23



11.5. Ponavljana upotreba oralne hitne kontracepcije	23
11.6. Upotreba oralne hitne kontracepcije tijekom "neplodnih" dana.....	23
11.7. Interakcija oralne hitne kontracepcije sa drugim lijekovima	23
11.8. Oralna hitna kontracepcija i ektopična trudnoća	24
11.9. Praćenje korisnica nakon upotrebe oralne hitne kontracepcije.....	24
11.10. Oralna hitna kontracepcija i spolno ponašanje	25
12. ZAPOČINJANJE ILI NASTAVLJANJE REDOVITE KONTRACENCIJE NAKON KORIŠTENJA ORALNE HITNE KONTRACENCIJE.....	25
13. ZAKLJUČAK.....	27
METODOLOGIJA IZRADE SMJERNICA.....	28
LITERATURA	29



UVOD

Unatoč postojanju i dostupnosti mnogih pouzdanih metoda kontracepcije broj neželjenih trudnoća još uvijek je neprihvatljivo visok. Primjena metoda oralne hitne kontracepcije smanjuje rizik neplaniranih trudnoća. Oralna hitna kontracepcija je metoda sprječavanja neplanirane trudnoće koja se primjenjuje na usta nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja već korištene metode kontracepcije. Iako je jasno dokazano da primjena ovih metoda sprječava rizik nastanka trudnoće na individualnoj razini, izostaje dokaz da njihovo postojanje smanjuje učestalost neplaniranih trudnoća i stope pobačaja na razini populacije. Nedovoljno korištenje ovih metoda kontracepcije uzrokovano s jedne strane nedostupnošću odnosno različitim barijerama njihovom korištenju, a s druge strane neprepoznavanjem rizičnih spolnih odnosa, neznanjem korisnica, ali i zdravstvenih djelatnika o tome kako i kada upotrijebiti ove metode, kao i zablude o načinu djelovanja i rizicima glavni su razlozi izostanka pozitivnih populacijskih učinaka. Praksu u Republici Hrvatskoj obilježila je činjenica da sve do 2010. godine nije bio dostupan niti jedan registrirani oralni hitni kontraceptiv. Tek od 2010. godine struci i korisnicama u Hrvatskoj dostupan je levonorgestrel u formi jedne tablete koja sadrži 1.5 mg levonorgestrela (tvorničko ime Escapelle® i Vikela®), a od 2011. godine i ulipristal acetat u formi jedne tablete koja sadrži 30 mg mikroniziranog ulipristala (tvorničko ime ellaOne®). Oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom ima bezreceptni status u svim zemljama Europske unije (EU) sa izuzetkom Italije, Mađarske i Poljske, dok u Malti nije registriran. Temeljem preporuke Europske agencije za lijekove (EMA), a u interesu javnog zdravlja EU, Europska je komisija u siječnju 2015. godine donijela pravno obavezujuću odluku za članice EU o promjeni režima izdavanja lijeka ellaOne® u indikaciji hitne kontracepcije iz receptnog u bezreceptni. Hitni kontraceptiv Escapelle 1,5 mg tableta odobren je nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj te je u rujnu 2015. godine odobrena izmjena načina izdavanja ovog lijeka iz izdavanja na recept, u ljekarni u izdavanje bez recepta, u ljekarni.

Razlog izrade smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji

Neposredno potaknuti odlukom Europske komisije o promjeni režima izdavanja lijeka ellaOne® iz receptnog u bezreceptni, Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR), Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju (HDGO) i Sekcija ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) odlučili su izdati smjernice o oralnoj hitnoj kontracepciji s ciljem jasnog izražavanja svih do danas dostupnih, znanstveno utemeljenih i stručnih stavova o ključnim aspektima hitne kontracepcije kako bi liječnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima pomogli da ženama omoguće učinkovitu i sigurnu primjenu ovih metoda kontracepcije.

Ciljne skupine korisnika smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji

1. specijalisti ginekologije i opstetricije u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti
2. liječnici drugih specijalnosti uključeni u aktivnosti planiranja obitelji
3. drugi zdravstveni djelatnici

Što se želi postići smjernicama o oralnoj hitnoj kontracepciji

Cilj smjernica je upoznati liječnike i druge zdravstvene djelatnike o mehanizmu djelovanja, djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti oralne hitne kontracepcije kako bi se temeljem znanstveno utemeljenih spoznaja ženama pružila dodatna prilika za učinkovitu i sigurnom upotrebom ovih metoda sa svrhom smanjenja neplaniranih trudnoća i pobačaja.



POJMOVI I DEFINICIJE

"Smjernice" stručnih medicinskih društava su sistematski izrađene preporuke za liječnike, koje osiguravaju pomoć u donošenju odluka u specifičnim situacijama. Počivaju na aktualnim znanstvenim spoznajama i kliničkim postupcima čija je vrijednost dokazana u svakodnevnoj praksi, a njihov cilj je postići veću sigurnost u odabiru i provođenju medicinskih postupaka uzimajući u obzir ekonomske aspekte. "Smjernice" nemaju pravno-obvezujući karakter za liječnike, i ne mogu se koristiti kao dokazni materijal u sudsko-medicinskim vještačenjima.

Postupak izrade stručnih smjernica, ovisno o njihovoj nužnosti i važnosti, odvija se u tri stupnja.

Prvi stupanj izrade smjernica (S1) predstavlja neformalni konsenzus reprezentativno odabrane skupine eksperata iz znanstvenog područja na koje se smjernice odnose. Ove smjernice predstavljaju preporuke, a objavljuje ih upravni odbor stručnog društva. Ovaj tip smjernica se izrađuju samo u hitnim situacijama i za prioritetne teme.

Drugi stupanj smjernica (S2) nastaje na osnovi formalne ocjene ("evidence level") preporuka na temelju znanstvene literature, ili nastaju na temelju postupka formalnog konsenzusa.

Treći stupanj smjernica (S3) označuje sistematsku izradu smjernica i predstavlja najkvalitetniji oblik smjernica. Pored "evidence based medicine" u izradu smjernica uključeni su sljedeći procesi: logika, konsenzus, analiza rezultata i analiza ishoda. Smjernice iz skupine trećeg stupnja razvika u svojim preporukama moraju se eksplicitno oslanjati na medicinski utemeljene spoznaje. Ovdje spadaju tvrdnje ugrađene u temeljnu znanost pojedinih oblasti, sistematski prikupljene spoznaje i iskustva nastala njihovom primjenom iz klinički provedenih istraživanja. Pri tome je središnji problem ocjena rezultata istraživanja glede njihove relevantnosti u donošenju odluke liječnika u svakom pojedinačnom slučaju, koji se ne da riješiti niti sistematskom primjenom tablice za stupnjevanje medicinski utemeljenih dokaza.

KLASIFIKACIJA SMJERNICA

Stručne smjernice se temelje na medicinskim dokazima - aktualnim znanstvenim spoznajama i kliničkim postupcima čija je vrijednost dokazana u svakodnevnoj praksi, a ocijenjeni su stupnjem evidencije, kvalitetom medicinski utemeljenih dokaza i vrstom preporuke.

Stupanj evidencije





- | |
|--|
| A Dobri medicinski utemeljeni dokazi za učinkovitost i kliničku dobrobit određene procedure, preporuka za upotrebu. |
| B Umjerena evidencija za učinkovitost, ali i ograničenu kliničku dobrobit određene procedure, preporuka za upotrebu. |
| C Medicinski utemeljeni dokazi nedostaju ili su insuficijentni da bi podržali upotrebu ili izbjegavanje određenog postupka, preporuka se može dati na temelju drugih razloga. |
| D Umjerena evidencija za neučinkovitost ili neželjene učinke određene procedure koji podržavaju preporuku za izbjegavanje određene procedure. |
| E Dobri medicinski utemeljeni dokazi za neučinkovitost ili neželjene učinke određene procedure koji podržavaju preporuku za izbjegavanje određene procedure. |



Kvaliteta, medicinski utemeljenih dokaza / evidencije

- I Medicinski utemeljeni dokazi zasnovani na rezultatima najmanje jedne randomizirane, kontrolirane studije.
- II Medicinski utemeljeni dokazi zasnovani na rezultatima najmanje jedne kliničke kohortne ili "case-control" analitičke studije, po mogućnosti multicentričkog karaktera, na multiplim studijama praćenja ili dramatičnim rezultatima nekontroliranih pokusa.
- III Medicinski utemeljeni dokazi zasnovani na kliničkom iskustvu, deskriptivnim studijama, prikazima ili mišljenju skupine eksperata.

Vrsta preporuke

-  **preporučuje se** - Dobri medicinski utemeljeni dokazi za preporuku, ako je moguća samo jedna opcija.
-  **najbolja opcija je** - Najbolja opcija ili jedna od najboljih opcija, ako postoji više mogućnosti.
-  **prihvatljivo je** - Jedna od više opcija, kada postoje ili dokazi da je druga opcija bolja ili nema dokaza koji bi dali prednost bilo kojoj pojedinačnoj mogućnosti.
-  **nije prihvatljivo** - Dobri medicinski utemeljeni dokazi protiv preporuke.

KLASIFIKACIJA AKTUALNIH SMJERNICA

Smjernice za oralnu hitnu kontracepciju temelje se na medicinskim dokazima - aktualnim znanstvenim spoznajama i kliničkim postupnicima, a ocijenjeni su kvalitetom medicinski utemeljenih dokaza, vrstom preporuke te postupcima formalnog konsenzusa, čime se kvalificiraju kao drugi stupanj smjernica i postupnika - S2k.



SAŽETAK KLJUČNIH PREPORUKA

DEFINICIJA I INDIKACIJE ZA KORIŠTENJE ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

- ✓ Oralna hitna kontracepcija je metoda kontracepcije koja se uzima putem usta što je prije moguće nakon nezaštićenog ili djelomično zaštićenog spolnog odnosa, kao i u slučajevima nepravilnog korištenja redovite metode kontracepcije ili zatajenja iste sa svrhom sprječavanja nastanka neželjene trudnoće.
- ✓ Termini poput "postkoitalna kontracepcija" ili "pilula za dan poslije" mogu biti zbunjujući, stoga se njihova upotreba ne preporuča.

KADA TREBA PREPORUČITI KORIŠTENJE ORALNE HORMONSKE KONTRACENCIJE

- A I** ✓ Oralnu hitnu kontracepciju treba preporučiti svakoj ženi koja želi spriječiti trudnoću nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode neovisno o fazi ciklusa.
- A I** ✓ Preporuča se korištenje oralne hitne kontracepcije što prije nakon nezaštićenog spolnog odnosa (preporučljivo unutar 24 sata) s obzirom da su svi oralni hitni kontraceptivi značajno djelotvorniji što se prije upotrebe.

MEHANIZAM DJELOVANJA ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

- A I** Temeljni mehanizam djelovanja levonorgestrela i ulipristal acetata u hitnoj kontracepciji je prevencija ili odgađanje LH vala, odnosno ovulacije.
- A I** Nema dokaza koji podupiru tezu da oralni hitni kontraceptivi s levonorgestrelom ili ulipristal acetatom ometaju implantaciju oplodene jajne stanice.
- A I** Oralni hitni kontraceptivi s levonorgestrelom ili ulipristal acetatom ne uzrokuju pobačaj već postojeće trudnoće. Dakle, nemaju abortivni učinak.

DJELOTVORNOST ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

- A I** Levonorgestrel kao hitni oralni kontraceptiv (LNG-HK) smanjuje rizik nastanka neplaniranih trudnoća najmanje za polovicu, a moguće i do 80-90% nakon nezaštićenog spolnog odnosa.
- A I** Klinička djelotvornost LNG-HK gubi se nakon 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, pa ne pokriva period preživljavanja spermija.
- A I** ✓ Oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom (UPA-HK) je učinkovitiji od LNG-HK: opaženi broj trudnoća za tri je puta manji unutar prva 24h, a skoro upola manji unutar 72 h i 120 h.
- A I** ✓ UPA-HK ima trajno održanu djelotvornost tijekom svih 5 dana preživljavanja spermija, zbog čega se može propisati unutar 120 h od nezaštićenog spolnog odnosa.
- A I** LNG-HK djelotvorno sprečava ovulaciju ukoliko se primijeni prije početka LH vala. U periovulacijskom razdoblju nakon početka LH vala djelotvornost LNG-HK usporediva je s placebom. Za razliku od LNG-HK, UPA-HK ostaje djelotvoran i nakon početka LH vala, odnosno pri dimenzijama folikula ≥ 18 mm odgađajući ovulaciju u 79% ciklusa. Nakon postizanja vršnih koncentracija LH, UPA-HK više nije djelotvoran u sprječavanju ovulacije.



SIGURNOST ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

- ✓ **A I** Upotreba oralnih hitnih kontraceptiva nema ozbiljnih medicinskih komplikacija. Sigurni su za primjenu.
- ✓ Menstruacijski ciklus može biti promjenjen nakon korištenja oralne hitne kontracepcije.
- ✓ U slučaju povraćanja u roku od 3 sata od uzimanja LNG-HK i UPA-HK dozu treba ponoviti.

KONTRAINDIKACIJE I OPREZ

- ✓ Jedina kontraindikacija za primjenu LNG-HK i UPA-HK je preosjetljivost na aktivni sastojak ili neki drugi sastojak lijeka.
- ✓ Oba oralna hitna kontraceptiva se ne preporučaju za korištenje u žena s teškim oštećenjem jetre.
- ✓ Oralna hitna kontracepcija se ne smije uzimati u trudnoći s obzirom da nema terapijsko djelovanje. Za isključenje trudnoće obično je dostatan anamnestički podatak o redovitom dolasku i uobičajenom obimu menstruacije koja je prethodila uzimanju oralne hitne kontracepcije kod žena s redovitim ciklusima.

PRIPREMA ZA UPOTREBU ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

- ✓ Klinički i laboratorijski pregled prije upotrebe oralne hitne kontracepcije nije nužan.
- ✓ Liječnicima i zdravstvenim djelatnicima preporuča se savjetovati korisnice vezano uz individualnu potrebu za korištenjem oralne hitne kontracepcije, o metodama hitne kontracepcije (učinkovitosti, nuspojavama, interakcijama), o potrebi za korištenjem dodatne kontracepcijske zaštite do kraja ciklusa kao i potrebi za isključenjem trudnoće u slučaju izostanka menstruacije duže od 7 dana.
- ✓ Danas dostupnim metodama trudnoća se ne može dokazati ukoliko je nezaštićeni spolni odnos rezultirao trudnoćom u periodu kraćem od tri tjedna, no može se razmotriti primjena testa na trudnoću u slučaju ranijih nezaštićenih spolnih odnosa u istom ciklusu.
- ✓ U slučaju da na mjestu gdje žena zatraži oralnu hitnu kontracepciju ista nije dostupna ili postoje nedoumice o njenoj primjeni potrebno je ženu uputiti u ustanovu gdje će biti omogućena odnosno razmotrena primjena ovih metoda.



POSEBNA PITANJA

Dojenje i oralna hitna kontracepcija

- ✓ Dojilje trebaju biti informirane da primjena LNG-HK zahtijeva samo 8 sati izbjegavanja laktacije u odnosu na 7 dana nakon primjene UPA-HK. Dojilje trebaju napraviti informirani izbor između superiorne učinkovitosti UPA-HK i kraćeg izbjegavanja laktacije uz primjenu LNG-HK.

Tjelesna težina i oralna hitna kontracepcija

- ✓ Ograničeni podaci koji ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka ukazuju na to da se djelotvornost oralnih hitnih kontraceptiva može smanjivati s porastom tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM). Sve žene oralnu hitnu kontracepciju trebaju uzeti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa, bez obzira na tjelesnu težinu ili ITM.

Ponavljana upotreba oralne hitne kontracepcije

- ✓ Oralna hitna kontracepcija nije način regulacije plodnosti. Ponavljana upotreba se ne preporuča s obzirom da postoje učinkovitije metode kontracepcije.

Interakcija s lijekovima

- A I** Žene koje koriste lijekove koji induciraju jetrene enzime (ili su ih završili koristiti unatrag 28 dana) treba informirati da je jedina metoda hitne kontracepcije čija učinkovitost nije smanjena djelovanjem ovih lijekova insercija Cu-IUD.



PRAĆENJE KORISNICA NAKON UPOTREBE ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

- ✓ Obavezni pregled nakon korištenja oralne hitne kontracepcije nije potreban osim ukoliko korisnica ima problema ili pitanja.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko imaju potrebu za kontracepcijom ili žele promijeniti metodu kontracepcije.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko izostane menstruacija više od 3 tjedna od uzimanja oralne hitne kontracepcije jer to može biti znak trudnoće.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko imaju nepravilna krvarenja sa bolom u donjem abdomenu uz izostanak menstruacije jer to može biti znak ektopične trudnoće.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko postoji potreba za isključenjem spolno prenosivih bolesti.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko postoji potreba za rješavanjem problema vezanih za silovanje.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko imaju bilo koji drugi zdravstveni problem.

ZAPOČINJANJE ILI NASTAVAK REDOVITIH METODA KONTRACENCIJE

- ✓ Oralna hitna kontracepcija nije namijenjena zaštiti od budućih spolnih odnosa. Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije u istom je ciklusu nužno korištenje visokodjelotvorne metode barijere kako bi se smanjio rizik začeća odnosno neželjene trudnoće.
- ✓ Ukoliko se kao metoda redovite kontracepcije koristila oralna hormonska kontracepcija, a došlo je do pogreške u korištenju, te se zbog toga primijenila oralna hitna kontracepcija, do kraja ciklusa savjetuje se korištenje metoda barijere uz nastavak korištenja oralne hormonske kontracepcije.
- ✓ Ukoliko se kao metoda redovite kontracepcije koristi metoda barijere istu se savjetuje koristiti odmah nakon uzimanja oralne hitne kontracepcije.
- ✓ Prirodne metode kontracepcije mogu se početi primjenjivati tek nakon nastupa prve pravilne menstruacije po korištenju oralne hitne kontracepcije.



1. DEFINICIJA ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

Oralna hitna kontracepcija je metoda koja se uzima putem usta što je prije moguće nakon nezaštićenog spolnog odnosa kao i u slučajevima nepravilnog korištenja redovite metode kontracepcije sa svrhom prevencije nastanka neželjene trudnoće.

Oralna hitna kontracepcija spada u metode kontracepcije s obzirom da njena primjena ne može spriječiti daljnji razvoj trudnoće koja je već u tijeku nego samo prevenirati njen nastanak.

Oralna hitna kontracepcija se ne smatra metodom stalne kontracepcije s obzirom da se za razliku od ostalih metoda kontracepcije koristi samo nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili kada su već korištene metode kontracepcije zakazale.

Pojam "hitna" ukazuje na potrebu za brzom, odnosno pravovremenom uporabom nakon nezaštićenog spolnog odnosa, kako bi se povećala učinkovitost, koja je s obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja oralne hitne kontracepcije, vremenski ograničena.

Termini poput "postkoitalna kontracepcija" ili "pilula za dan poslije" mogu biti zbunjujući, stoga se njihova upotreba ne preporuča.

✓ Oralna hitna kontracepcija je metoda kontracepcije koja se uzima putem usta što je prije moguće nakon nezaštićenog ili djelomično zaštićenog spolnog odnosa, kao i u slučajevima nepravilnog korištenja redovite metode kontracepcije ili zatajenja iste sa svrhom sprječavanja nastanka neželjene trudnoće.

✓ Termini poput "postkoitalna kontracepcija" ili "pilula za dan poslije" mogu biti zbunjujući, stoga se njihova upotreba ne preporuča.



2. METODE ORALNE HITNE KONTRACPCIJE

U EU i Republici Hrvatskoj (RH) registrirane su dvije metode oralne hitne kontracepcije:

1. oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom (LNG-HK) primjenjen u dozi od 1,5 mg (tvorničko ime Escapelle® i Vikela®)
2. oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom (UPA-HK), primjenjen u dozi od 30 mg (tvorničko ime ellaOne®) (Tablica 1).

Metoda	Klasa	Tvornički naziv	Preporučena doza/korištenje	Indikacije	Način izdavanja
LNG-HK	progestagen	Escapelle® Vikela® u RH, U ostalim zemljama EU različiti tvornički nazivi	1.5 mg u jednoj dozi oralno	Registriran za korištenje unutar 72 sati od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja metode redovite kontracepcije	Izdaje se na liječnički recept u RH
UPA-HK	Selektivni modulator progesteronskih receptora	ellaOne®	30 mg u jednoj dozi oralno	Registriran za korištenje unutar 120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja metode redovite kontracepcije	Centralizirana odluka o izdavanju bez liječničkog recepta u zemljama EU

Skraćenice: LNG-HK – oralna hitna kontracepcija sa levonorgestrelom; UPA-HK – oralna hitna kontracepcija s ulipristal acetatom; EU – Europska unija; RH – Republika Hrvatska

3. INDIKACIJE ZA UPOTREBU ORALNE HITNE KONTRACPCIJE

Oralna hitna kontracepcija se koristi u slučajevima kada:

1. nije korištena kontracepcija tijekom spolnog odnosa,
2. redovita metoda kontracepcije nije pravilno korištena,
3. metoda redovite kontracepcije pravilno je korištena, ali je tijekom spolnog odnosa došlo do zatajenja iste,
4. nakon nevoljnog spolnog odnosa (silovanja) tijekom kojeg nije korištena metoda redovite kontracepcije (1).



4. KADA TREBA PRIMJENITI METODE ORALNE HITNE KONTRACPCIJE?

Oralnu hitnu kontracepciju treba primjeniti nakon nezaštićenog ili djelomično zaštićenog spolnog odnosa.

Određivanje točnog rizika nastanka trudnoće je složeno i ovisi o brojnim čimbenicima poput određivanja točnog vremena ovulacije, fertilne sposobnosti oba partnera te procjeni jeli metoda korištene kontracepcije pravilno upotrebljena.

Nezaštićeni spolni odnos može rezultirati začecem samo tijekom ograničenog razdoblja unutar menstruacijskog ciklusa (2). S obzirom da spermiji mogu preživjeti i do pet dana (120 sati), a oocita je viabilna, odnosno fertilizacija je moguća 12-24 sata nakon ovulacije, vrijeme u kojem može doći do začeca ("fertilni prozor") traje otprilike 6 dana. "Fertilni prozor" započinje 5 dana prije LH skoka (LH - 5) i završava dan nakon LH skoka (LH +1).

Populacijske studije su pokazale kako čak 70% žena ima plodne dane izvan očekivanog «fertilnog prozora», odnosno da čak 88% žena nema ovulaciju 14. dan menstruacijskog ciklusa (3). Dodatno, klinička su ispitivanja pokazala značajan raskorak između samoprocjene faze ciklusa od strane korisnica i endokrinoloških pokazatelja faze ciklusa (4). Stoga se može zaključiti da je u svakodnevnoj praksi teško utvrditi da li se nezaštićen spolni odnos dogodio unutar plodnih ili neplodnih dana.

Imajući na umu četiri važne činjenice: 1) petodnevno preživljavanje spermija u reproduksijskom traktu žene, unutar koje spermij može "pričekati" ovulaciju i oploditi jajnu stanicu, 2) varijabilnost "fertilnog prozora" i ovulacije, 3) činjenicu da u svakodnevnoj praksi nije jednostavno sa sigurnošću predvidjeti točno vrijeme nastupanja ovulacije te 4) vremenski ograničenu učinkovitost oralnih hitnih kontraceptiva, oralnu hitnu kontracepciju treba preporučiti svakoj ženi koja želi spriječiti trudnoću nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode neovisno o fazi ciklusa (1, 5).



Tablica 2. Indikacije za primjenu oralne hitne kontracepcije nakon potencijalnog zatajenja ili greške u korištenju metoda redovite kontracepcije

METODA KONTRACEPCIJE	Ženi treba savjetovati korištenje oralne hitne kontracepcije nakon spolnog odnosa ukoliko ...
OKHK, HKN, HKP, POP	1) je započela s korištenjem metode kontracepcije kasnije nego što je to propisano (tablica 3 i 4) 2) nije koristila metode kontracepcije pravilno i konzistentno kao što je to propisano (tablica 5) 3) je koristila lijekove koji smanjuju učinkovitost kontracepcijske metode (tablica 6)
Cu-IUD ili IUS-LNG	1) je došlo do ekspanzije uložka ili sustava 2) se ne palpiraju končiči uložka ili sustava 3) je do spolnog odnosa došlo nakon isteka kontracepcijske valjanosti sustava
Kondomi	1) je došlo do puknuća, skliznuća ili nekorektne uporabe
Progesteronske injekcije	1) je s korištenjem metode započeto kasnije nego što je to propisano 2) je proteklo više od propisanog vremena potrebnog za kontracepcijsku učinkovitost od zadnje injekcije
Implantati	1) je istekla kontracepcijska učinkovitost implantata
Dijafragma ili cervikalna kapa	1) je došlo do dislokacije ili odstranjenja prije ili tijekom spolnog odnosa 2) je metoda odstranjena nakon spolnog odnosa ranije od propisanog
Spermicidi	1) spermicid nije primijenjen prije spolnog odnosa kao što je to propisano 2) nije došlo do otapanja tablete ili filma prije spolnog odnosa
Prirodne metode kontracepcije	1) je žena bila u fertilnom periodu tijekom spolnog odnosa 2) žena nije sigurna je li bila u fertilnom periodu tijekom spolnog odnosa
Prekinuti snošaj (coitus interruptus)* • nije metoda kontracepcije	1) je do ejakulacije došlo u rodnicu ili na vanjske genitalne organe

Skraćenice: OKHK – oralna kombinirana hormonska kontracepcija; HKN – hormonski kontracepcijski naljepak; HKP – hormonski kontracepcijski prsten; POP – pilula s progesteronom, Cu-IUD – intrauterini uložak s bakrom, IUS-LNG – intrauterini sustav sa levonorgestrelom

Radi lakšeg snalaženja pri definiciji pravilnog i konzistentnog korištenja kontracepcije navedeni su primjeri za oralnu hormonsku kontracepciju kao najviše korištenu metodu hormonske kontracepcije u Republici Hrvatskoj.



Tablica 3. Pravilno započinjanje metoda oralne hormonske kontracepcije (1, 6)

Situacija	Kada započeti	Potreba za dodatnom kontracepcijskom zaštitom u vidu metoda barijere ili korištenja hitne kontracepcije u slučaju nezaštićenog ili djelomično zaštićenog spolnog odnosa
Žene koje imaju menstruaciju	Do 5 dana menstruacijskog ciklusa za tablete s EE (1. dana za tablete s E2V/DNG) Bilo koji dan ukoliko postoji razumni dokaz da žena nije trudna	Ne Da (7 dana kod korištenja tableta sa EE / 9 dana kod korištenja tableta s E2V/DNG)
Žene s amenorejom	Bilo koji dan ukoliko postoji razumni dokaz da žena nije trudna	Da (7 dana korištenja tableta sa EE / 9 dana korištenja tableta sa E2V/DNG)
Postpartalno (kod žena koje ne doje)	Započeti nakon 21 dana poslije poroda ukoliko ne postoje dodatni rizični čimbenici za nastanak venske tromboze Nakon 21 dana poslije poroda* ukoliko su se menstruacijski ciklusi vratili započeti kao kod žena koje imaju menstruacijski ciklus Nakon 21 dana poslije poroda* ukoliko se menstruacijski ciklusi nisu uspostavili započeti kao kod žene s amenorejom	Ne Ne (ukoliko se započelo do 5 dana ciklusa koristiti tablete s EE odnosno 1 dana ciklusa uz koristiti tablete s E2V/DNG) Da (7 dana kod korištenja tableta sa EE / 9 dana kod korištenja tableta sa E2V/DNG)
Poslije pobačaja u prvom i drugom trimestru	Do 5 dana poslije pobačaja (1 dan za tabletu s E2V/DNG) U bilo koje vrijeme ukoliko postoji razumni dokaz da žena nije trudna	Ne Da (7 dana kod korištenja tableta s EE/ 9 dana kod korištenja tableta sa E2V/DNG)

* ukoliko ne postoje dodatni rizični čimbenici za nastanak venske tromboze

Skraćenice: EE – etinil estradiol; E2V/DNG – estradiol valerat/dienogest



Tablica 4. Prijelaz na oralnu hormonsku kontracepciju sa drugih kontraceptivnih metoda ili prijelaz iz jednog u drugi oblik hormonske kontracepcije

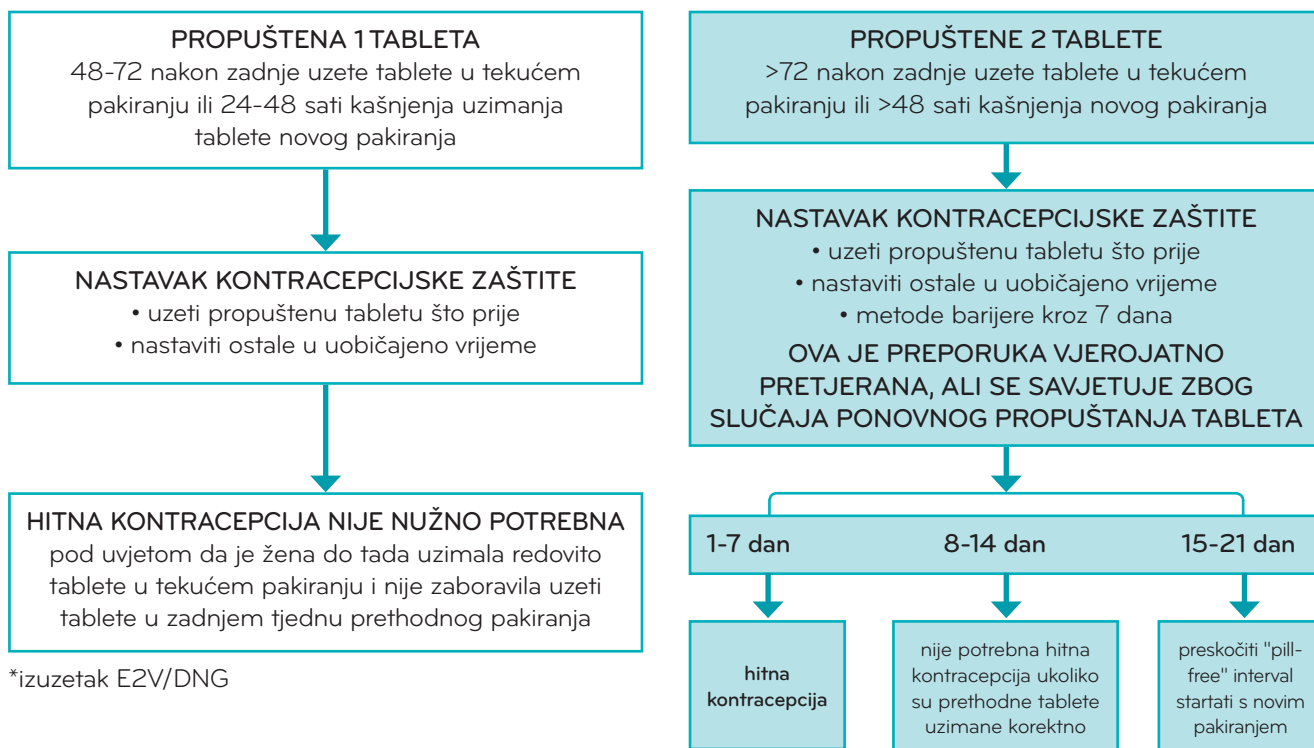
Prijelaz sa	Prijelaz na	Kada započeti	Potreba za dodatnom kontracepcijskom zaštitom ili hitnom kontracepcijom u slučaju nezaštićenog ili djelomično zaštićenog spolnog odnosa	Komentar
OKHK	Drugu kombiniranu hormonsku kontracepciju	Započeti dan nakon zadnje aktivne tablete oralne hormonske kontracepcije, naljepka ili prstena	Ne	Ukoliko je korišten sedmodnevni "pill-free" interval procjenu rizika treba učiniti na individualnoj razini uzeći u obzir korektno korištenje tableta prije "pill-free" intervala
Tradicionalna oralna progesteronska kontracepcija i LNG-IUS	OKHK	Može se započeti koristiti odmah ukoliko je prethodna metoda korištena konzistentno i pravilno	Da (7 dana za kombiniranu hormonsku kontracepciju s EE / 9 dana sa tablete s E2V)	Primarno kontracepcijsko djelovanje nije inhibicija ovulacije stoga je potreban oprez u slučaju da se ovulacija dogodila prije uspostavljanja kontracepcijske učinkovitosti kombinirane hormonske kontracepcije. Učinak na cervikalnu sluz može biti održan, ali nema dokaza koji potvrđuju adekvatnu kontracepcijsku učinkovitost
Anovulatorne metode kontracepcije sa progestagenima (implantati, injekcije i tableta s desogestrelom)	Kombinirana hormonska kontracepcija	Može se započeti u bilo koje vrijeme	Ne	Primarni mehanizam djelovanje ovih metoda je inhibicija ovulacije. Kombinirana hormonska kontracepcija inhibirati će ovulaciju u vrijeme kad se izgubi inhibični učinak prethodno korištene metode
Ne hormonske metode kontracepcije (osim Cu-IUD)	Kombinirana hormonska kontracepcija	Kao u tablici o započinjenju	Ne (ukoliko se započelo koristiti tablete s EE od 1-5 dana ciklusa / 1 dan tablete s E2V) Da (7 dana za tablete s EE, 9 dana za tablete s E2V/DNG) ukoliko je žena amenoroična ili se započelo bilo koji dan nakon 5. dana ciklusa za tablete s EE odnosno 1 dana ciklusa za tablete s E2V/DNG	Kao i u tablici o započinjenju
Cu-IUD	Kombinirana hormonska kontracepcija	Do 5 dana menstruacijskog ciklusa za tablete s EE (1 dana za tablete s E2V/DNG) Bilo koje vrijeme u slučaju da je žena amenoroična	Ne Da (7 dana za tablete s EE / 9 dana za tablete s E2V/DNG)	

Skraćenice: OKHK – oralna kombinirana hormonska kontracepcija; Cu-IUD – intrauterini uložak s bakrom; LNG-IUS – intrauterini sustav sa levonorgestrelom; EE – etinil estradiol; E2V/DNG – estradiol valerat/dienogest



Tablica 5. Pravilno i konzistentno korištenje korištenje oralne kombinirane hormonske kontracepcije - postupak sa propuštenom tabletom

POSTUPCI S PROPUŠTENOM TABLETOM*



*izuzetak E2V/DNG

Tablica 6. Lijekovi koji smanjuju kontracepcijsku učinkovitost oralne kombinirane hormonske kontracepcije i oralne hitne kontracepcije

Antibiotici	Antikonvulzivi	Antiretroviralni lijekovi	Drugi
Rifampicin Rifabutin	Carbamazepin Oxarbazepin Fenotin Pirimidon Fenobarbiton	Lepinavir Ritonavir Sequinavir Nelfinavir Altazanavir Efavirenz Nevirapin Etravirin Rilpivirin	Gospina trava

Ženama koje koriste lijekove koji induciraju jetrene enzime (ili su ih prestale koristiti unatrag 28 dana treba informirati da je jedina metoda hitne kontracepcije čija učinkovitost nije smanjena djelovanjem ovih lijekova insercija Cu-IUD.

A I ✓ Oralnu hitnu kontracepciju treba preporučiti svakoj ženi koja želi spriječiti trudnoću nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode neovisno o fazi ciklusa.

A I ✓ Preporuča se korištenje oralne hitne kontracepcije što prije nakon nezaštićenog spolnog odnosa (preporučljivo unutar 24 sata) s obzirom da su svi oralni hitni kontraceptivi značajno djelotvorniji što se prije upotrebe.



5. MEHANIZAM DJELOVANJA ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE

Temeljni mehanizam djelovanja oralnih hitnih kontraceptiva sa levonorgestrelom i ulipristal acetatom je odgoda ili inhibicija ovulacije. Razmatrani su i drugi potencijalni mehanizmi djelovanja navedenih oralnih hitnih kontraceptiva u vidu utjecaja na transport i funkciju spermija, transport embrija, receptivnost endometrija i implantaciju.

5.1. Utjecaj na razvoj folikula i ovulaciju

Levonorgestrel je sintetski progesteron s agonističkim djelovanjem na progesteronske receptore na razini osi hipotalamus-hipofiza-ovarij s poluživotom od 43 sata. LNG u dozi koja se koristi u hitnoj kontracepciji, temeljem negativne povratne sprege smanjuje stvaranje LH i odgađa LH vršak čime se odgađa ovulacija (7).

Ulipristal acetat (UPA) u dozi od 30 mg je selektivni modulator progesteronskih receptora (SPRM) s poluživotom od 32 sata. Modulatori receptora imaju tkivno specifična agonistička ili antagonistička svojstva. Na razini osi hipotalamus-hipofiza-ovarij ulipristal acetat pokazuje agonistički učinak na progesteronske receptore. UPA u dozi koja se koristi u oralnoj hitnoj kontracepciji negativnom povratnom spregom dovodi do smanjenja stvaranja LH i sprečavanja nastanka LH vrška čime se odgađa ovulacija (8, 9).

Iako je temeljni mehanizam djelovanja obje metode oralne hitne kontracepcije odgoda ili inhibicija ovulacije, njihova se djelotvornost razlikuje ovisno o fazi ciklusa u kojoj su primijenjeni. Ukoliko se LNG-HK primjeni prije početka LH vala, odnosno kada folikul mjeri 12-17 mm inhibirati će ovulaciju u 96% ciklusa (10). Ukoliko se LNG-HK primjeni prije početka LH vala pri dimenzijama dominantnog folikula od ≥ 18 mm odgoditi će ovulaciju na pet dana (vrijeme preživljavanja spermija) u 25% slučajeva (8). Nakon početka LH vala LNG-HK odgađa ovulaciju u samo 14% ciklusa, što je usporedivo sa placebo. Ukoliko se UPA-HK primjeni prije početka LH vala, odgoditi će se ovulacija na najmanje 5 dana (razdoblje preživljavanja spermija) u 100% ciklusa (11). UPA-HK ostaje djelotvoran i nakon početka LH vala, odnosno pri dimenzijama folikula ≥ 18 mm odgađajući ovulaciju u 79% ciklusa. Ukoliko se obje metode oralne hitne kontracepcije primijene nakon postizanja vršnih koncentracija LH, niti jedna od njih nije djelotvorna u sprječavanju ovulacije (8). Navedeni rezultati ukazuju na važnost što ranije primjene oralne hitne kontracepcije u odnosu na vrijeme proteklo od nezaštićenog spolnog odnosa. Ukoliko se oralna hitna kontracepcija primjeni unutar 24 sata veća je šansa da žena još nije ovulirala, a daljnje odgađanje primjene oralne hitne kontracepcije približava je vremenu kada je rizik zanošenja najveći (36-38 sati prije ovulacije) kada LNG-HK uopće ne djeluje, a UPA-HK zadržava djelotvornost i odgađa ovulaciju za 5 dana u 79% ciklusa, odnosno izgubi učinkovitost nakon postizanja vršnih koncentracija LH vala (12). Razlike u djelotvornosti LNG-HK i UPA-HK u periovulacijskom razdoblju ključne su za razumijevanje različite učinkovitosti ove dvije metode oralne hitne kontracepcije u sprječavanju nastanka neplaniranih trudnoća.

5.2. Utjecaj na transport i funkciju spermija

Spermiji se mogu dokazati u endocerviksu nakon 90 sekundi, a u jajovodu nakon 5 minuta od nezaštićenog spolnog odnosa. Poznato je da progestageni dovode do promjene viskoznosti cervikalne sluzi. Taj je učinak primjećen tek 9 sati nakon primjene LNG, kada su spermiji nakon nezaštićenog spolnog odnosa već prošli kroz cervikalni kanal (13). Stoga nije vjerojatno pripisati



ovaj učinak mehanizmu djelovanja oralnih hitnih kontraceptiva (14). Iako progesteron omogućuje akrosomsku reakciju kapacitiranih spermija *in vitro* (15), učinak na broj spermija u jajovodu, kao ni na stopu akrosomske reakcije nije viđen u dozama LNG koji se koriste u oralnoj hitnoj kontracepciji (16). Medij koji sadrži UPA u koncentraciji koja odgovara koncentraciji u plazmi nakon unosa UPA-HK ne modificira tirozinsku fosforilaciju uključenu u kapacitaciju spermija i spontanu akrosomsku reakciju, stoga učinak UPA na kapacitaciju i akrosomsku reakciju spermija nije vjerojatan (17).

5.3. Utjecaj na transport embrija

Progesteron utječe na transport jajne stanice kroz jajovode preko utjecaja na ekspresiju steroidnih receptora, kontraktilnost tubarne muskulature i motilitet cilija. Cilije jajovoda pokreću se sporije nakon primjene visokih doza progesterona. Utjecaj na motilitet cilija u jajovodima ovisan je o dozi primijenjenog progesterona. Doza LNG koja se primjenjuje u oralnoj hitnoj kontracepciji nema utjecaja na ekspresiju steroidnih receptora u jajovodima, kontraktilnost tubarne muskulature i motilitet cilija (18). U prilog navedene spoznaje govore i rezultati brojnih studija koji ukazuju da ne postoji veći rizik od nastanka ektopične trudnoće uz korištenje LNG-HK u odnosu na rizik prisutan u općoj populaciji (19). UPA-HK kao ni LNG-HK ne povisuje rizik nastanka ektopične trudnoće, stoga njegov učinak na tube u postizanju kontracepcijskih učinaka nije vjerojatan (19, 20).

5.4. Utjecaj na receptivnost endometrija i implantaciju

Iz etičkih, legalnih i tehničkih razloga nije moguće istražiti učinak oralnih hitnih kontraceptiva na proces implantacije *in vivo*. Obzirom na nedoumice o mehanizmu djelovanja oralnih hitnih kontraceptiva, poglavito UPA, na proces prije implantacije, kao i same implantacije, razvijen je trodimenzionalni model kulture ljudskih stanica endometrija koji imitira proces implantacije. Ovaj model se pokazao za sada najsnažnijim i najreproducibilnijim modelom ispitivanja implantacije u ljudi (21-23). Dokazano je kako LNG i UPA primijenjeni u dozama koje se koriste u hitnoj kontracepciji ne utječu na viabilnost ljudskih embrija, ne mijenjaju implantacijske gene i proteine, te ne utječu na proces implantacije ljudskih embrija (21, 22).

Dokazano je da primjena oralnog hitnog kontraceptiva sa LNG nema utjecaja na postojeću trudnoću, ne povisuje rizik spontanih pobačaja, niti utječe na ishod trudnoće i zdravlje novorođenčeta (23-26). Opservacijski podaci o prijavljenim trudnoćama koje su nastale uz ekspoziciju s UPA, ne ukazuju na nepovoljan učinak na tijek i ishode trudnoća izloženih lijeku (27).

Temeljem obilja dostupnih dokaza, stav je relevantnih stručnih društava da tablete za hitnu kontracepciju nisu abortivi, odnosno da tablete za hitnu kontracepciju nisu djelotvorne ako je do trudnoće već došlo (7, 28-32).

A I Temeljni mehanizam djelovanja levonorgestrela i ulipristal acetata u hitnoj kontracepciji je prevencija ili odgađanje LH vala, odnosno ovulacije.

A I Nema dokaza koji podupiru tezu da oralni hitni kontraceptivi s levonorgestrelom ili ulipristal acetatom ometaju implantaciju oplodene jajne stanice.

A I Oralni hitni kontraceptivi s levonorgestrelom ili ulipristal acetatom ne uzrokuju pobačaj već postojeće trudnoće. Dakle, nemaju abortivni učinak.



6. DJELOTVORNOST METODA ORALNE HITNE KONTRACPCIJE

Za razliku od mnogih drugih preventivnih metoda kojima se u randomiziranim kliničkim studijama djelotvornost uspoređuje s placebom, djelotvornost hitne kontracepcije nije moguće uspoređivati s placebom iz etičkih razloga. Djelotvornost metoda hitne kontracepcije mjeri se usporedbom vjerojatnosti trudnoće uz terapiju s vjerojatnošću trudnoće bez terapije, temeljem prikupljenih podataka o danu menstruacijskog ciklusa za svaku ženu u ispitivanoj kohorti, i poznatog rizika trudnoće za svaki pojedini dan ciklusa (33).

Djelotvornost LNG-HK ispitivana je od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) u brojnim randomiziranim studijama u kojima je LNG uspoređivan s drugim metodama hitne kontracepcije (34). U tim studijama korištenje LNG-HK preveniralo je nastanak i do 89% trudnoća koje bi se očekivale u slučaju da oralna hitna kontracepcija nije korištena (35) dok je u kasnijim usporednim studijama opažena stopa djelotvornosti bila manja. U tablici 7 prikazana je procjena djelotvornosti LNG-HK.

Studija	Liječenje	Broj uključenih žena	Broj zabilježenih trudnoća	Broj očekivanih trudnoća ^a	Djelotvornost ^b (%)	95% CI
WHO, 1998	LNG	976	11	76.3	86	74-93
	Yuzpe	979	31	74.2	58	41-72
Von Hertzen i sur. 2002	LNG (kombinirane obje grupe)	2712	44	216	80	71.2-85.6

Skraćenice: WHO – Svjetska zdravstvena organizacija; LNG – levonorgestrel; CI-confidence interval
^a korištenjem Dixonove tablice za vjerojatnost začeća; ^b prevenirani postotak

Od samog uvođenja metode u praksu uočeno je kako levonorgestrelu djelotvornost opada s vremenom proteklom od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode (36-38). Klinička djelotvornost LNG-HK gubi se nakon 72 sata. Usprkos činjenici da regulatori ograničavaju propisivanje LNG-HK unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, neke novije studije ukazuju na održanu djelotvornost LNG-HK i tijekom četvrtog dana nakon nezaštićenog spolnog odnosa (1, 34). LNG-HK djelotvorno sprječava ovulaciju ukoliko se primijeni prije početka LH vala (37). U periovulacijskom razdoblju nakon početka LH vala djelotvornost LNG-HK usporediva je s placebom (37).

Podaci o djelotvornosti UPA-HK dobiveni su iz dvije velike randomizirane dvostruko slijepo studije koje su ispitivale ne-inferiornost UPA-HK s LNG-HK. U prvoj randomiziranoj studiji učinjenoj na 773 žene koje su koristile UPA-HK odnosno 773 žene koje su koristile LNG-HK, unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, UPA-HK je spriječio nastanak 85%, a LNG-HK 69% neželjenih trudnoća (12). U drugoj studiji, koja je pratila žene do 5 dana (120 sati) nakon nezaštićenog spolnog odnosa, stopa trudnoća među 852 žene koje su koristile LNG-HK bila je 2.6% (95% CI 0.35-1.31), odnosno 1,8% (95% CI 1.0-3.0) među 844 žena koje su koristile UPA-HK (12). Kombiniranjem tih rezultata s rezultatima ranije objavljene studije (39) pokazano je da UPA-HK ima dvostruko veću vjerojatnost sprječavanja neželjene trudnoće u usporedbi s LNG-HK kod primjene unutar približno



72 h, odnosno 120 h nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Ukoliko se oralna hitna kontracepcija primijenila unutar prva 24 h nakon nezaštićenog spolnog odnosa, žene koje su primile UPA-HK imale su gotovo za tri puta manji rizik nastanka trudnoće u usporedbi s grupom koja je primila LNG-HK (40) (tablica 8).

Studija/vrijeme	UPA-HK	LNG-HK	OR
Crenin 0-72h	7/773	13/773	0.5 (0.18-1.24)
Glasier 0-120h	15/941	25/958	0.57 (0.29-1.09)
Meta-analiza 0-24h	5/548	15/600	0.35 (0.11-0.93)
Meta-analiza 0-72h	22/1617	35/1625	0.58 (0.33-0.99)
Meta-analiza 0-120h	22/1714	38/1731	0.55 (0.32-0.93)

Skraćenice: UPA-HK – oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom; LNG-HK – oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom; OR – omjer izgleda

U apsolutnim brojevima izrečeno, u grupi žena koje su primile LNG-HK ili UPA-HK unutar 24 sata od nezaštićenog odnosa (približno 600 u svakoj grupi) opaženo je 5 trudnoća u grupi koja je primila UPA-HK, odnosno 15 trudnoća u grupi koja je primila LNG-HK (12). Nadalje, u grupi žena koje su primile LNG-HK ili UPA-HK unutar 72 sata od nezaštićenog odnosa (približno 1.600 žena u svakoj grupi), opažene su 22 trudnoće u grupi žena koje su primile UPA-HK, odnosno 35 trudnoća u grupi žena koje su primile LNG-HK (12). Kako je ranije izloženo, smatra se kako je razlog veće kliničke djelotvornosti UPA-HK u usporedbi s LNG-HK upravo njegova djelotvornost u kritičnom periovulacijskom razdoblju ciklusa, kad su spolni odnosi najčešći, a rizik trudnoće najveći. Dodatna prednost UPA-HK je trajno održana djelotvornost tijekom svih 5 dana preživljavanja spermija, zbog čega se može primijeniti unutar 120 h od nezaštićenog spolnog odnosa (41, 42).

Ruptura folikula u roku od 5 dana nakon primjene oralnih hitnih kontraceptiva na dan postizanja vršnih koncentracija LH vala dogodila se u 41% slučajeva liječenih s UPA-HK i 85% slučajeva liječenih s LNG-HK. Podaci iz farmakodinamskih studija ukazuju da niti jedan oralni hitni kontraceptiv ne može poremetiti proces ovulacije ukoliko se primjeni nakon postignutog LH vrška (3). Stoga se ženama mora naglasiti o komparativnoj učinkovitosti ovih metoda kao i činjenici da moraju biti zaštićene do kraja ciklusa metodom barijere s obzirom da ovulacija može kasniti.

Iako su ove metode nedvojbeno učinkovite u smanjenju rizika nastanka neplanirane trudnoće nakon nezaštićenog spolnog odnosa, nije dokazano da smanjuju stopu neželjenih trudnoća i pobačaja na razini populacije (43).

Nedovoljno korištenje ovih metoda kontracepcije uzrokovano s jedne strane nedostupnosti, odnosno najrazličitijim barijerama njihovom korištenju, a s druge strane neprepoznavanjem rizičnih spolnih odnosa, neznanjem korisnica, ali i zdravstvenih djelatnika o tome kako i kada upotrijebiti ove metode, kao i zablude o načinu djelovanja i rizicima glavni su razlozi izostanka pozitivnih populacijskih učinaka.

Rješavanje neželjenih trudnoća i namjernih pobačaja kao javno zdravstveni problem zahtijeva multidimenzionalni pristup od kojih je dostupnost oralne hitne kontracepcije i uklanjanje barijera njihovom korištenju samo jedan aspekt.



- A I** Levonorgestrel kao hitni oralni kontraceptiv (LNG-HK) smanjuje rizik nastanka neplaniranih trudnoća najmanje za polovicu, a moguće i do 80-90% nakon nezaštićenog spolnog odnosa.
- A I** Klinička djelotvornost LNG-HK gubi se nakon 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, pa ne pokriva period preživljavanja spermija.
- A I** ✓ Oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom (UPA-HK) je učinkovitiji od LNG-HK: opaženi broj trudnoća za tri je puta manji unutar prva 24h, a skoro upola manji unutar 72 h i 120 h.
- A I** ✓ UPA-HK ima trajno održanu djelotvornost tijekom svih 5 dana preživljavanja spermija, zbog čega se može propisati unutar 120 h od nezaštićenog spolnog odnosa.
- A I** LNG-HK djelotvorno sprečava ovulaciju ukoliko se primijeni prije početka LH vala. U periovulacijskom razdoblju nakon početka LH vala djelotvornost LNG-HK usporediva je s placebom. Za razliku od LNG-HK, UPA-HK ostaje djelotvoran i nakon početka LH vala, odnosno pri dimenzijama folikula ≥ 18 mm odgađajući ovulaciju u 79% ciklusa. Nakon postizanja vršnih koncentracija LH, UPA-HK više nije djelotvoran u sprječavanju ovulacije.

7. SIGURNOST PRIMJENE I NUSPOJAVE ORALNE HITNE KONTRACENCIJE

Oralni hitni kontraceptivi su sigurni za primjenu. Do sada nisu zabilježene ozbiljnije zdravstvene komplikacije koje se povezuju s primjenom ovih metoda. Nuspojave su s medicinskog gledišta minorne, ali za žene mogu biti uznemirujuće. Profil nuspojava LNG-HK i UPA-HK je komparabilan (38, 41, 44).

7.1. Promjene načina vaginalnog krvarenja

U 76% žena koje prime UPA-HK i 71% žena koje prime LNG-HK sljedeće se krvarenje javlja unutar 7 dana od dana očekivane menstruacije. Uz korištenje UPA-HK krvarenje se javlja u prosjeku 2.1 dan (SD 8.2) kasnije, a u žena koje prime LNG-HK u prosjeku 1.2 (SD 7.9) prije očekivane menstruacije. Neke žene imaju nepravilna krvarenja ili točkasta krvarenja nakon korištenja oralnih hitnih kontraceptiva (6, 45). Promjena krvarenja uz korištenje oralne hitne kontracepcije nije opasna i prestati će bez potrebe za dodatnim liječenjem (1).

7.2. Mučnina i povraćanje

Mučnina, rijetko praćena povraćanjem javlja se u oko 10-15% žena (12). Ovi su simptomi rijetki stoga se rutinska upotreba antiemetika prije korištenja oralne hitne kontracepcije ne preporuča. U slučaju povraćanja u roku od 3 sata od uzimanja oralne hitne kontracepcije preporuča se uzimanje još jedne tablete istog preparata (1, 6).

7.3. Druge nuspojave

Druge najčešće uočene nuspojave uz primjenu oralne hitne kontracepcije su glavobolja (15-20%), dismenoreja tijekom sljedeće menstruacije (10-15%), umor, vrtoglavica i bol u trbuhu (5%), te bol u leđima u manje od 5% žena (12).



A I ✓ Upotreba oralnih hitnih kontraceptiva nema ozbiljnih medicinskih komplikacija. Sigurni su za primjenu.

✓ Menstruacijski ciklus može biti promijenjen nakon korištenja oralne hitne kontracepcije.

✓ U slučaju povraćanja u roku od 3 sata od uzimanja LNG-HK i UPA-HK dozu treba ponoviti.

8. UTJECAJ ORALNE HITNE KONTRACENCIJE NA TRUDNOĆU

Mogućnost nenamjernog izlaganja trudnoće lijeku u indikaciji hitne kontracepcije nije zanemarljiva, a podatke o teratogenosti nije jednostavno prikupiti imajući na umu da će se velika većina žena koje zanesu usprkos primjeni oralne hitne kontracepcije odlučiti za pobačaj, kao i činjenicu da se nekomplikirane trudnoće nakon primjene oralne hitne kontracepcije najčešće ne prijavljuju (20). Nema dokaza da korištenje LNG-HK ili UPA-HK dovodi do povećanja učestalosti spontanijih pobačaja, fetalnih anomalija kao ni komplikacija tijekom trudnoće i porođaja (20). UPA je novija molekula te su dostupni podaci o njenom korištenju u sklopu oralne hitne kontracepcije, premda svi izravno relevantni, ograničeniji od podataka koji se odnose na LNG-HK. Do danas je prijavljeno 376 trudnoća nakon primjene UPA-HK, od kojih su 282 prijavljene u programu nadzora sigurnosti primjene lijeka, a 94 tijekom kliničkih istraživanja. Ishod trudnoće poznat je za 232 slučaja. Nisu uočeni rizici za tijek i ishode trudnoća. Opažena učestalost izvanmaternične trudnoće usporediva je s incidencijom u općoj populaciji, a spontani pobačaji su se u grupi žena koje su zanijele nakon izlaganja UPA-HK javili rjeđe nego u općoj populaciji (20).

9. KONTRAINDIKACIJE I MJERE OPREZA

Jedina kontraindikacija za uporabu oralnih hitnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel ili ulipristal acetat, prema naputcima proizvođača odobrenim od relevantnih regulacijskih tijela je preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari (38, 41, 44) .

Temeljem istih regulacijskih dokumenata, niti jedan od oralnih hitnih kontraceptiva ne preporuča se primijeniti kod žena s teškim oštećenjem jetre niti kod žena s nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili gluukoza-galaktoza malapsorpcijom (38, 41, 44).

Kontraindikacije koje se odnose na oralnu hormonsku kontracepciju ne odnose se na oralnu hitnu kontracepciju.

Slijedeće situacije nisu kontraindikacija za korištenje oralne hitne kontracepcije: debljina, opterećena osobna ili obiteljska anamneza glede venske tromboembolije, liječeni ili postojeći karcinom dojke, liječena ektopična trudnoća, migrene, kardiovaskularne bolesti, bolesti jetre, dijabetes i hipertenzija (1).

Obje metode oralne hitne kontracepcije, one s levonorgestrelom kao i one s ulipristal acetatom ne smiju se uzimati u trudnoći, obzirom da njihova primjena nema namijenjenog terapijskog učinka. Treba imati na umu da u slučaju da se uzmu tijekom trudnoće, ove metode ne prekidaju postojeću trudnoću. Za isključenje trudnoće obično je dostatan anamnestički podatak o redovitom dolasku i



uobičajenom obimu menstruacije koja je prethodila uzimanju oralne hitne kontracepcije kod žena s redovitim ciklusima. U slučaju nedoumica savjetuje se učiniti test na trudnoću.

UPA-HK se prema naputku proizvođača ne preporuča primjenjivati u žena s teškim oblikom astme nedovoljno uspješno kontrolirane oralnim glukokortikoidima (41).

Prema naputcima proizvođača, prije primjene LNG-HK treba uzeti u obzir mogućnost pojave tromboembolije u žena u kojih postoje čimbenici rizika za tromboemboliju, osobito ukoliko osobna ili obiteljska povijest bolesti upućuju na trombofiliju (44).

Iako je apsolutni rizik za nastanak izvanmaternične trudnoće nizak obzirom da LNG-HK sprječava ovulaciju i oplodnju, prema naputcima proizvođača LNG-HK se ne preporuča primijeniti kod žena s povišenim rizikom nastanka ektopične trudnoće (44).

Primjena u oralnih hitnih kontraceptiva u djece pretpubertetske dobi nije preporučena (38, 41, 44).

Prema odobrenim naputcima proizvođača, dostupni su vrlo ograničeni podaci vezani uz primjenu LNG-HK u žena mlađih od 16 godina (38, 44). UPA-HK je pogodan za sve žene reproduktivske dobi uključujući adolescentice jer provedena ispitivanja nisu ukazala na razliku u sigurnosti primjene i djelotvornosti u usporedbi sa ženama starijim od 18 godina (41).

- ✓ Jedina kontraindikacija za primjenu LNG-HK i UPA-HK je preosjetljivost na aktivni sastojak ili neki drugi sastojak lijeka.
- ✓ Oba oralna hitna kontraceptiva se ne preporučaju za korištenje u žena s teškim oštećenjem jetre.
- ✓ Oralna hitna kontracepcija se ne smije uzimati u trudnoći s obzirom da nema terapijsko djelovanje. Za isključenje trudnoće obično je dostatan anamnestički podatak o redovitom dolasku i uobičajenom obimu menstruacije koja je prethodila uzimanju oralne hitne kontracepcije kod žena s redovitim ciklusima.

10. PRIPREMA ZA UPOTREBU ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE

Klinički pregled prije propisivanja oralne hitne kontracepcije (primjerice test na trudnoću, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijska obrada ili ginekološki pregled) nisu nužni (1).

- ✓ Klinički i laboratorijski pregled prije upotrebe oralne hitne kontracepcije nije nužan.
- ✓ Liječnicima i zdravstvenim djelatnicima preporuča se savjetovati korisnice vezano uz individualnu potrebu za korištenjem oralne hitne kontracepcije, o metodama hitne kontracepcije (učinkovitosti, nuspojavama, interakcijama), o potrebi za korištenjem dodatne kontracepcijske zaštite do kraja ciklusa kao i potrebi za isključenjem trudnoće u slučaju izostanka menstruacije duže od 7 dana.
- ✓ Danas dostupnim metodama trudnoća se ne može dokazati ukoliko je nezaštićeni spolni odnos rezultirao trudnoćom u periodu kraćem od tri tjedna, no može se razmotriti primjena testa na trudnoću u slučaju ranijih nezaštićenih spolnih odnosa u istom ciklusu.
- ✓ U slučaju da na mjestu gdje žena zatraži oralnu hitnu kontracepciju ista nije dostupna ili postoje nedoumice o njenoj primjeni potrebno je ženu uputiti u ustanovu gdje će biti omogućena odnosno razmotrena primjena ovih metoda.



11. POSEBNA PITANJA

11.1. Dojenje i oralna hitna kontracepcija

Levonorgestrel se izlučuje u majčino mlijeko. Moguće izlaganje dojenčeta levonorgestrelu u sklopu oralne hitne kontracepcije može se smanjiti ako dojilja uzme tabletu neposredno nakon dojenja i izbjegava dojenje najmanje 8 sati nakon primjene LNG-HK (38, 44).

Ulipristal acetat se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje 7 dana nakon uzimanja UPA-HK. Za to vrijeme preporučuje se izdajati i odbaciti mlijeko kako bi se potaknula laktacija (41).

- ✓ Dojilje trebaju biti informirane da primjena LNG-HK zahtijeva samo 8 sati izbjegavanja laktacije u odnosu na 7 dana nakon primjene UPA-HK. Dojilje trebaju napraviti informirani izbor između superiorne učinkovitosti UPA-HK i kraćeg izbjegavanja laktacije uz primjenu LNG-HK.

11.2. Tjelesna težina i oralna hitna kontracepcija

Uputa o lijeku proizvođača LNG-HK ukazuje na moguću smanjenu učinkovitost kod žena s povećanom tjelesnom težinom. Preporuka se temelji na rezultatima analize dvije kliničke studije koje su zaključile da je kontracepcijska učinkovitost LNG-HK smanjena kod osoba sa tjelesnom težinom većom od 70 kg, odnosno UPA-HK kod onih sa tjelesnom težinom većom od 88 kg (46). Analizirane studije nisu bile dizajnirane da istraže povezanost kontracepcijske učinkovitosti i tjelesne težine. U jednoj od dvije studije podaci o tjelesnoj težini i visini dobiveni su od strane ispitanica stoga se ne može pouzdati u njihovu točnost. Dodatno, broj žena koje su pripadale kategoriji prekomjerne tjelesne težine bio je mali (47). Europska agencija za lijekove (EMA) provela je opsežnu reevaluaciju dostupnih podataka te zaključila da su podaci limitirani da bi se zaključilo da se učinkovitost oralnih hitnih kontraceptiva smanjuje u ovisnosti o tjelesnoj težini (48). Iako nema jasnih dokaza, postoji mogućnost da je učinkovitost oralnih hitnih kontraceptiva, poglavito LNG-HK smanjena kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom. Dok nove spoznaje ne budu evidentne, kao i one o mogućim preporukama o upotrebi povećane doze kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom savjetuje se svim ženama koje imaju potrebu za oralnom hitnom kontracepcijom primijeniti istu neovisno o tjelesnoj težini odnosno indeksu tjelesne mase (ITM) (48).

- ✓ Ograničeni podaci koji ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka ukazuju na to da se djelotvornost oralnih hitnih kontraceptiva može smanjivati s porastom tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM). Sve žene oralnu hitnu kontracepciju trebaju uzeti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa, bez obzira na tjelesnu težinu ili ITM.

11.3. Upotreba oralne hitne kontracepcije prije spolnog odnosa

Pretpostavlja se da je oralna hitna kontracepcija koja se uzme neposredno prije odnosa jednako učinkovita kao ona uzeta neposredno poslije. Ipak, ukoliko žena ima mogućnost biranja načina kontracepcije prije spolnog odnosa preporuča se neka druga metoda, primjerice kondom ili druge metode barijere (1).



11.4. Upotreba oralne hitne kontracepcije nakon više od jednog nezaštićenog spolnog odnosa

Oralnu hitnu kontracepciju bi trebalo uzeti što prije nakon nezaštićenog spolnog odnosa i ne preporuča se čekati nekoliko odnosa za njenu primjenu. Ipak uzimanje oralne hitne kontracepcije nakon više nezaštićenih spolnih odnosa nije zabranjeno, ali korisnica mora biti svjesna činjenice da učinkovitost oralne hitne kontracepcije u tom slučaju može biti ograničena ukoliko je najraniji nezaštićeni odnos bio prije više od 4-5 dana (1).

11.5. Ponavljana upotreba oralne hitne kontracepcije

Oralna hitna kontracepcija nije namijenjena hotimičnom ponavljanom korištenju odnosno kao redovita metoda kontracepcije. Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije žene koje ne planiraju trudnoću u skorijoj budućnosti trebaju biti informirane i savjetovane o prednostima redovite kontracepcije. Ne postoje podaci o učinkovitosti i sigurnosti učestalog korištenja sadašnjih protokola oralne hitne kontracepcije. Proizvođači oralne hitne kontracepcije stoga ne preporučuju primjenu LNG-HK niti UPA-HK više od jednog puta unutar jednog ciklusa.

Ipak, barem 10 studija je potvrdilo da primjena levonorgestrela više puta tijekom ciklusa ne uzrokuje ozbiljnije nuspojave; najčešća nuspojava je neredovito krvarenje (1).

Dostupni podaci iz kliničkih studija nisu pokazali dodatne rizike niti nuspojave UPA-HK u malog broja žena koje su preparat uzele više puta tijekom istog ciklusa (12).

✓ Oralna hitna kontracepcija nije način regulacije plodnosti. Ponavljana upotreba se ne preporuča s obzirom da postoje učinkovitije metode kontracepcije.

11.6. Upotreba oralne hitne kontracepcije tijekom "neplodnih dana"

Studije su pokazale da do oplodnje može doći tijekom spolnog odnosa unutar perioda od 5-7 dana oko ovulacije. Teoretski, oralna hitna kontracepcija nije potrebna ukoliko se nezaštićeni odnos dogodio u periodu "neplodnih dana" jer i bez oralne hitne kontracepcije vjerojatnost za trudnoću u tim danima je zanemariva. Ipak, zbog činjenice da je ovulacija teško predvidljiva (čak 88% žena nema ovulaciju 14. dan menstruacijskog ciklusa odnosno čak 70% žena ima "plodne dane" izvan standardnog "fertilnog prozora" u svakodnevnoj praksi je teško utvrditi da li se nezaštićeni spolni odnos dogodio unutar "plodnih dana" ili "neplodnih dana". Stoga, žena ne treba odustati od korištenja oralne hitne kontracepcije zbog pretpostavke da se nezaštićeni spolni odnos dogodio za vrijeme "neplodnih dana" (1).

11.7. Interakcija oralne hitne kontracepcije sa drugim lijekovima

Induktori jetrenih enzima mogu smanjiti kontracepcijsku učinkovitost LNG-HK i UPA-HK pri istodobnoj primjeni kao i 28 dana nakon što se prestalo s upotrebom ovih lijekova. Drugi lijekovi za koje se sumnja da mogu smanjiti djelotvornost preparata koji sadržavaju levonorgestrel uključuju barbiturate (uključujući primidon), fenitoin, karbamazepin, biljne lijekove koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*/St. John's Wort), rifampicin, ritonavir, rifabutin.

Zbog moguće inhibicije metabolizma ciklosporina, lijekovi koji sadržavaju levonorgestrel mogu povećati rizik od toksičnosti ciklosporina (38, 44).



Ulipristal acetat je selektivni modulator progesteronskih receptora koji može međusobno djelovati s progestagenom aktivnošću levonorgestrela. Stoga se ne preporuča istodobna uporaba levonorgestrela i lijekova koji sadrže ulipristal acetat.

Istodobna uporaba ulipristal acetata s induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, efavirenz, fosfenitoin, nevirapin, okskarbazepin, primidon, rifabutin, biljni pripravci koji sadrže gospinu travu/*Hypericum perforatum*) smanjuje koncentracije ulipristal acetata u plazmi i može rezultirati smanjenjem djelotvornosti preparata. Inhibitor CYP3A4, ritonavir, također može pri dugotrajnoj primjeni imati inducirajući učinak na CYP3A4. U takvim slučajevima ritonavir može sniziti koncentraciju ulipristal acetata u plazmi (41).

Za sada nema preporuke o mogućnosti dupliciranja doze LNG-HK i UPA-HK prilikom korištenja lijekova koji smanjuju njegovu učinkovitost.

Kako se s visokim afinitetom veže na receptore za progesteron, ulipristal acetat može utjecati na djelovanje lijekova koji sadrže progestagene.

A I Žene koje koriste lijekove koji induciraju jetrene enzime (ili su ih završili koristiti unatrag 28 dana) treba informirati da je jedina metoda hitne kontracepcije čija učinkovitost nije smanjena djelovanjem ovih lijekova insercija Cu-IUD.

11.8. Oralna hitna kontracepcija i ektopična trudnoća

Sve metode kontracepcije smanjuju apsolutni rizik za ektopičnu trudnoću smanjujući općenito šansu za trudnoću. Učestalosti ektopične trudnoće nakon primjene oralne hitne kontracepcije iznosi 1%. Ove brojke ukazuju na sličan rizik za ektopičnu trudnoću kao i bez primjene oralne hitne kontracepcije (1). Kao i kod svake druge trudnoće, nastupi li trudnoća nakon terapije oralnim hitnim kontraceptivima, treba razmotriti mogućnost ektopične trudnoće. Ektopična trudnoća se može nastaviti, unatoč pojavi krvarenja iz maternice. Prema preporuci proizvođača LNG-HK, odobrenih od strane nadležnih regulacijskih tijela, u žena koje imaju povećan rizik nastanka ektopične trudnoće korištenje LNG-HK se ne preporuča (38, 41, 44).

11.9. Praćenje korisnica nakon upotrebe oralne hitne kontracepcije

Obavezni pregled nakon korištenja oralne hitne kontracepcije nije potreban osim ukoliko korisnica nema problema ili pitanja (1). Korisnicama je potrebno naglasiti da oralna hitna kontracepcija ne sprječava nastanak neželjene trudnoće u svim slučajevima. U slučaju kašnjenja sljedeće menstruacije više od 7 dana, ako je menstruacija svojim značajkama neuobičajena ili ako postoje simptomi koji ukazuju na trudnoću ili postoji sumnja na trudnoću, treba napraviti test na trudnoću. Kao i kod svake druge trudnoće, valja razmotriti mogućnost ektopične trudnoće. Važno je znati da pojava krvarenja iz maternice ne isključuje ektopičnu trudnoću. Žene koje zatrudne nakon uzimanja LNG-HK ili UPA-HK trebaju se javiti svom liječniku. Trudnoće koje nastaju uz korištenje oralne hitne kontracepcije ne trebaju se nadzirati drugačije od ostalih trudnoća. Trudnoće nakon zanošenja uz oralne hitne kontraceptive treba prijaviti regulatornim tijelima.



- ✓ Obavezni pregled nakon korištenja oralne hitne kontracepcije nije potreban osim ukoliko korisnica ima problema ili pitanja.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko imaju potrebu za kontracepcijom ili žele promijeniti metodu kontracepcije.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko izostane menstruacija više od 3 tjedna od uzimanja oralne hitne kontracepcije jer to može biti znak trudnoće.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko imaju nepravilna krvarenja sa bolom u donjem abdomenu uz izostanak menstruacije jer to može biti znak ektopične trudnoće.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko postoji potreba za isključenjem spolno prenosivih bolesti.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko postoji potreba za rješavanjem problema vezanih za silovanje.
- ✓ Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnicama se savjetuje posjet liječniku ukoliko imaju bilo koji drugi zdravstveni problem.

11.10. Oralna hitna kontracepcija i spolno ponašanje

Mogući nepovoljni utjecaj oralne hitne kontracepcije na spolno ponašanje i kontracepcijske navike korisnica dugo je zabrinjavao javnost i struku. Rezultati čak 15 različitih populacijskih studija otklanjaju strah kako će dostupnost oralne hitne kontracepcije povećati učestalost rizičnih spolnih ponašanja (9). Samo je jedna ponovna analiza jedne studije pokazala kako je dostupnost oralne hitne kontracepcije možebitno povećala učestalost spolnih odnosa, te smanjila sklonost korištenja drugih metoda kontracepcije.

12. ZAPOČINJANJE ILI NASTAVLJANJE REDOVITE KONTRACEPCIJE NAKON KORIŠTENJA ORALNE HITNE KONTRACEPCIJE

Oralna hitna kontracepcija ne pruža kontracepcijsku zaštitu za buduće spolne odnose.

Stoga, nakon korištenja oralne hitne kontracepcije korisnice bi trebale odabrati drugu metodu kontracepcije prije nego što nastave sa spolnim životom.

U tablici 9. navedeno je kada žena može započeti redovitu kontracepciju nakon korištenja oralne hitne kontracepcije (1).



Tablica 9. Započinjanje metoda redovite kontracepcije nakon korištenja oralne hitne kontracepcije (1).

ŽELJENA METODA	Kada započeti
Kondomi ili druge metode barijere	Započeti odmah kod slijedećeg spolnog odnosa
Hormonske metode: OKHK, HKN, HKP Injekcijski kontraceptivi, implantati, IUS-LNG	<p>OKHK, HKN, HKP mogu se započeti koristiti sa slijedećim menstruacijskim ciklusom. U međuvremenu treba koristiti metodu barijere.</p> <p>Druga mogućnost je započeti korištenje OKHK, HKN, HKP isti dan kada i oralnu hitnu kontracepciju, ili slijedećih dana ("quick start"). Koristiti metodu barijere kroz 7 dana s metodama s EE, odnosno 9 dana s E2V/DNG nakon LNG-HK, odnosno kroz 14 s metodama s EE odnosno 16 dana s E2V/DNG nakon UPA-HK.</p> <p>Kod "quick start" započinjanja žene moraju biti informirane o teoretskom riziku početka uzimanja kontraceptiva za vrijeme trudnoće, ukoliko oralna hitna kontracepcija nije bila učinkovita. Stoga u slučaju izostanka menstruacije duže od tri tjedna od uzimanja oralne hitne kontracepcije i "quick start" korištenja kombinirane hormonske kontracepcije treba učiniti test na trudnoću.</p> <p>U slučaju da je žena uzela oralnu hitnu kontracepciju zbog propuštene tablete oralne hormonske kontracepcije, istu treba nastaviti uz dodatno korištenje metoda barijere do kraja ciklusa. Prije uvođenja implantata ili IUS-LNG nužno je učiniti test na trudnoću.</p>
Cu-IUD	<p>Cu-IUD se može postaviti unutar 5 dana od nezaštićenog odnosa kod žena koje se slažu s ovom metodom kontracepcije. Treba razmotriti antibiotsku profilaksu.</p> <p>Ukoliko žena želi postaviti Cu-IUD nakon više od 5 dana od korištenja oralne hitne kontracepcije, Cu-IUD se može postaviti tek nakon početka slijedeće menstruacije.</p>
Kalendarske metode	<p>Započeti nakon prve normalne menstruacije nakon korištenja oralne hitne kontracepcije. Treba imati na umu da prvo krvarenje nakon korištenja oralne hitne kontracepcije ne mora biti "normalna" menstruacija.</p> <p>Koristiti metodu barijere do prve "normalne" menstruacije.</p>
Sterilizacija	<p>Zahvat treba izvesti nakon početka prve menstruacije nakon korištenja oralne hitne kontracepcije.</p> <p>Koristiti metodu barijere do izvršene sterilizacije.</p>

Skraćenice: OKHK – oralna kombinirana hormonska kontracepcija; HKN – hormonski kontracepcijski naljepak; HKP – hormonski kontracepcijski prsten; EE – estinil estradiol, E2V/DNG – estradiol valerat/dienogest; Cu-IUD – intrauterini uložak s bakrom; IUS-LNG – intrauterini sustav sa levonorgestrelom



- ✓ Oralna hitna kontracepcija nije namijenjena zaštiti od budućih spolnih odnosa. Nakon korištenja oralne hitne kontracepcije u istom je ciklusu nužno korištenje visokodjelotvorne metode barijere kako bi se smanjio rizik začeća neželjene trudnoće.
- ✓ Ukoliko se kao metoda redovite kontracepcije koristila oralna hormonska kontracepcija, a došlo je do pogreške u korištenju, te se zbog toga primijenila oralna hitna kontracepcija, do kraja ciklusa savjetuje se korištenje metoda barijere uz nastavak korištenja oralne hormonske kontracepcije.
- ✓ Ukoliko se kao metoda redovite kontracepcije koristi metoda barijere istu se savjetuje koristiti odmah nakon uzimanja oralne hitne kontracepcije.
- ✓ Prirodne metode kontracepcije mogu se početi primjenjivati tek nakon nastupa prve pravilne menstruacije po korištenju oralne hitne kontracepcije.

13. ZAKLJUČAK

Oralna hitna kontracepcija djelotvorno sprječava trudnoću ukoliko se primijeni nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Oralna hitna kontracepcija je metoda koja se koristi samo povremeno i nikako ne može zamijeniti metodu redovite kontracepcije, pa je stoga potrebno savjetovati žene u smislu prihvaćanja jedne od metoda redovite kontracepcije. Oralna hitna kontracepcija djeluje mehanizmom odgađanja ovulacije. U dozama koji se koriste za hitnu kontracepciju ni levonorgestrel ni ulipristal acetat nemaju klinički značajnog učinka na endometrij *in vivo*, niti inhibiraju implantaciju embrija *in vitro*. Oralna hitna kontracepcija s levonorgestrelom i ulipristal acetatom nema abortivno djelovanje. Sigurna je za primjenu. Kliničke studije pokazuju kako je oralna hitna kontracepcija sa ulipristal acetatom značajno djelotvornija od oralnog hitnog kontraceptiva sa levonorgestrelom u sprječavanju neplanirane trudnoće unutar 24 h, 72 h i 120 h od nezaštićenog spolnog odnosa, a zbog sposobnosti stabilizacije folikula i u periovulacijskoj fazi ciklusa kad je rizik trudnoće najveći. Obje metode imaju veće šanse za uspješno sprječavanje ovulacije ukoliko se primijene u kraćem roku od nezaštićenog spolnog odnosa jer se odgađanjem primjene povećava vjerojatnost da će korisnice ući u fazu ciklusa u kojoj metode više neće biti djelotvorne. Oralnu hitnu kontracepciju iz navedenog razloga treba primijeniti bez odgode tj. u najkraćem mogućem roku nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Nakon primjene oralne hitne kontracepcije žene se do kraja ciklusa trebaju štititi nekom od pouzdanih metoda barijere.



METODOLOGIJA IZRADE SMJERNICA

Smjernice o oralnoj hitnoj kontracepciji je izradila **Radna skupina HDGEHR** imenovana na Upravnom odboru Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR) 25. studenog 2014. u sastavu: prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani (koordinator/voditelj), prof. dr. sc. Velimir Šimunić (moderator), dr. sc. Lana Škrgatić (moderator) i prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn. Članovi radne skupine HDGEHR podnijeli su pisane izjave o negaciji sukoba interesa. Pretražene su stranice Medline, EMBASE, Cochrane library i Social Science Citation Index od 1970-2015 godine. Ključne riječi u pretrazi bila su emergency contraception, levonorgestrel emergency contraception i ulipristal acetate emergency contraception.

Prvi primjerak Smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji dan je na uvid članovima **Upravnog odbora HDGEHR** u sastavu: prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski, dr. sc. Miro Šimun Alebić, prof. dr. sc. Siniša Šijanović, doc. dr. sc. Martina Šunj, dr. sc. Mihajlo Strelec, prof. dr. sc. Branko Radaković, prof. dr. sc. Miro Kasum, prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, dr. sc. Tatjana Pavelić Turudić i doc. dr. sc. Goran Vujić. Na radnom sastanku Upravnog odbora HDGEHR održanom 27. siječnja 2015. konsenzusom su usvojene primjedbe članova Upravnog odbora, zaključeno je da nema bitnog sukoba interesa te je napravljen Drugi primjerak Smjernica o oralnoj hitnoj kontracepciji.

Drugi primjerak Smjernica za oralnu hitnu kontracepciju zajedno s prijavom izrade dostavljen je na Upravni odbor Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju (HDGO) 31. siječnja 2015. Izabrana je **Radna skupina HDGO** u sastavu: prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, dr. sc. Ivan Jandrić, mr. sc. Tajana Klepac Pulanić, dr. Linda Zanchi i dr. Petar Lozo. Članovi radne skupine HDGO podnijeli su pisane izjave o negaciji sukoba interesa. Radna skupina HDGO revidirala je Drugi primjerak Smjernica za oralnu hitnu kontracepciju te je temeljem konsenzusom usvojenih primjedbi i nadopuna Drugog primjerka Smjernica za oralnu hitnu kontracepciju učinjen Treći primjerak Smjernica za oralnu hitnu kontracepciju. Treći primjerak koji je potom konsezusom usvojen od strane Radne grupe HDGEHR 15. veljače 2015.

Prijedlog Smjernica prikazan je na Ginekološkom simpoziju "Terapijske mogućnosti u liječenju mioma maternice, planiranju obitelji i oralnoj hormonskoj kontracepciji" u Vodicama, 13.-15. ožujka 2015.

Na sjednici Upravnog odbora HDGO od 11. travnja 2015. godine prihvaćena je metodologija rada, izgled i klasifikacija postupnika kao S2k i postupak provedene procedure u izradi konsenzusa dva stručna društva i jedne sekcije HLZ-a. Treći primjerak putem elektronske pošte poslan je svim članovima **Upravnog odbora HDGO** u sastavu: prof. dr. sc. Damir Babić, dr. Krunoslav Cindrić, prof. dr. sc. Darko Ćuržik, dr. Davorko Čukelj, dr. sc. Vesna Harni, dr. sc. Ivan Jandrić, prim. dr. Ljubomir Jokanović, doc. dr. sc. Držislav Kalafatić, prof. dr. sc. Deni Karelović, mr. sc. Tajana Klepac Pulanić, dr. Ines Krištofić, prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, dr. Petar Lozo, dr. Ivan Marčeta, prof. dr. sc. Ratko Matijević, doc. dr. sc. Berivoj Mišković, prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, dr. Pavo Perković, dr. Ivica Stanišić, mr. sc. Jadranka Šanjug, doc. dr. sc. Zlatko Topolovec, prof. dr. sc. Marko Vulić, dr. Linda Zanchi, mr. sc. Davor Zoričić dana 24. travnja 2015. Nakon izglasavanja suglasnosti Upravnih odbora HDGEHR i HDGO putem e-maila, Smjernice su dana 1. svibnja 2015 postavljene na web portal HDGEHR www.hdhr.org s pozivom članovima HDGEHR i HDGO na otvorenu raspravu koja je trajala do 1. rujna 2015. godine.

Konačni primjerak smjernica dovršen je 2. rujna 2015. godine, po završetku otvorene rasprave, te razmatranja pristiglih primjedbi i sugestija.

Izrada ovog postupnika učinjena je neovisno o financijskoj pomoći bilo koje organizacije ili tvrtke.



LITERATURA

1. International Consortium for emergency contraception 2012. Emergency contraceptive pills. Medical services and delivery guidelines. FIGO. Dostupno na: http://www.cecinfo.org/publications/PDFs/resources/Medical_Land_Service_Delivery_Guidelines_Eng_2012.pdf . Zadnji pristup: 20.03.2015.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
3. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000;321:1259-62.
4. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, i sur. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception* 2007;75:112-8.
5. Glasier A, Gemzell-Danielsson K, Bouchard P, i sur. ISGE statement on oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:681-2.
6. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Emergency contraception - CEU Guidelines 2011. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/.../CEUguidanceEmergency-Contraception11.pdf>. Zadnji pristup: 20.03.2015.
7. International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). Mechanism of action: how do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy? 2008. Dostupno na: www.cngof.asso.fr/D_TELE/081022FIGO.pdf. Zadnji pristup: 20.03.2015.
8. Brache V, Cochon L, Deniaud M, et al. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013;88:611-8.
9. Trussel J, Bimla Schwarz MD. Emergency contraception. In: Trussel J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar MM, Ur. *Contraceptive Technology* 2011. str. 113-149.
10. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004;10:341-8.
11. European Medicines Agency's Committee. EMA recommends availability of ellaOne emergency contraceptive without prescription. Press release 2014. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177649.pdf]. Zadnji pristup: 20.03.2015.
12. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, i sur. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555-62.
13. Lalitkumar PG, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:91-101.
14. Kessler E, Garmendia F, Westphal N, i sur. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411-24.
15. Fukui K, Hori R, Yoshimoto I, i sur. Correlation between progesterone binding sites on human spermatozoa and in vitro fertilization outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:1-5.
16. Hermann A, Bahamondes MV, Fazano F, i sur. In vitro assessment of some sperm function following exposure to levonorgestrel in human fallopian tubes. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:8.
17. Munuce MJ, Zumoffen C, Cicare J, i sur. Effect of exposure to ulipristal acetate on sperm function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:428-37.
18. Wanggren K, Stavreus-Evers A, Olsson C, i sur. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum Reprod* 2008;23:2359-68.
19. Cleland K, Raymond E, Trussell J, i sur. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115:1263-6.
20. Levy DP, Jager M, Kapp N, i sur. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception* 2014;89:431-3.
21. Berger C, Boggavarapu NR, Menezes J, i sur. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system. *Hum Reprod* 2015;30:800-11.



22. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, i sur. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod* 2007;22:3031-7.
23. Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, i sur. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril* 2009;91:256-64.
24. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, i sur. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertil Steril* 2005;84:296-9.
25. Meng CX, Marions L, Bystrom B, i sur. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2010;25:874-83.
26. Zhang L, Chen J, Wang Y, i sur. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009;24:1605-11.
27. HRA Pharma. Summary of Product Characteristics EllaOne 2015. Dostupno na: <http://www.medicines.ie/medicine/15370/SPC/ellaOne+30+mg>). Zadnji pristup: 20.03.2015.
28. Consensus statement on emergency contraception. *Contraception* 1995;52:211-3.
29. Committee on Health Care for Underserved Women. ACOG Committee Opinion Number 542: Access to emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2012;120:1250-3.
30. Societ  Italiana della Contraccezione. Position paper sulla contraccezione d'emergenza orale 2013. Dostupno na: <http://www.sicontraccezione.it/pubblicazioni/pdf/SICSMICpositionpaper20aprile2013.pdf>. Zadnji pristup: 20.03.2015.
31. Rabe T, Albring C, Ahrendt HJ i sur. Notfallkontrazeption – ein Update. *Gyn kol Endokrinol* 2013;11:197-202.
32. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:685-7.
33. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, i sur. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003;67:259-65.
34. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001324.
35. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, i sur. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;360:1803-10.
36. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-33.
37. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, i sur. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70:442-50.
38. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sa etak opisa svojstava lijeka Escapelle 2014. Dostupno na: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-351.pdf>. Zadnji pristup: 20.03.2015.
39. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, i sur. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97.
40. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, i sur. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15:1092-9.
41. European Medicines Agency. Sa etak opisa svojstava lijeka EllaOne 2015. Dostupno na: www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document.../WC500023670.pdf. Zadnji pristup: 20.03.2015.
42. Fine PM. Update on emergency contraception. *Adv Ther* 2011;28:87-90.
43. Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:181-8.
44. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sa etak opisa svojstava lijeka Vikela 2015. Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-436_.pdf. Zadnji pristup: 20.03.2015.



45. Gainer E, Kenfack B, Mboudou E, i sur. Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2006;74:118-24.
46. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, i sur. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011;84:363-7.
47. Cleland K, Wood S. A tale of two label changes. *Contraception* 2014;90:1-3.
48. European Medicines Agency. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. Press relase 2014. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/07/wc500170056.pdf. Zadnji pristup: 20.03.2015.

