

Flexyess
(drospirenoni + etinyyliestradioli)

05/2014, Versio 4.1

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Raskauden ehkäisy

Ehkäisytabletteja eli e-pillereitä käyttää yli 80 miljoonaa naista maailmanlaajuisesti. Se on yksi luotettavimmista tavoista ehkäistä suunnittelematon raskaus (raskauden ehkäisy). Ehkäisytabletit ovat yksi systemaattisimmin tutkituista ja laajimmin käytetyistä lääkevalmisteista, joita tänä päivänä on saatavilla. DRSP/EE-valmisteet ovat nk. yhdistelmäehkäisytabletteja, jotka sisältävät pienen annoksen kahta eri hormonia eli estrogeenia (etinyyliestradioli [EE]) ja progestiinia (drospirenoni [DRSP]).

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Ehkäisytabletit

Ehkäisytablettien suurin yksittäinen hyöty on niiden tarkoitettu vaikutus: raskauden ehkäisy. Ehkäisytabletit ovat helppokäyttöinen ehkäisymuoto, joka ei vaadi invasiivista toimenpidettä. Niiden vaikutus on täysin palautuva, eli ne eivät vaikuta naisen kykyyn tulla raskaaksi sen jälkeen, kun ehkäisytablettien käyttö lopetetaan. Nykyisin käytetyistä ehkäisytableteista useimmat ovat pieniannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja. Tämä tarkoittaa, että ne sisältävät kahta hormonia eli estrogeenia ja progestiinia (DRSP/EE-valmisteissa estrogeeniosa on etinyyliestradioli ja progestiiniosa on drospirenoni).

Yhdistelmäehkäisytablettien sisältämät hormonit ehkäisevät raskautta kolmella eri tavalla: ne estävät munasolun irtoamisen munasarjasta (eli ovulaation), paksuntavat kohdunkaulan limaa niin, että siittiöiden on vaikea päästä kohtuun, ja ohentavat kohdun limakalvoa estäen hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisen kohtuun. Nämä vaikutukset yhdessä tekevät yhdistelmäehkäisytablettista yhden luotettavimmista ehkäisymenetelmistä. Kun yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään säännöllisesti ja oikein (täydellinen käyttö), niiden pettämisprosentti on ≤ 1 % vuodessa. Tämä tarkoittaa, että korkeintaan yksi nainen sadasta tulee raskaaksi 12 kuukauden aikana yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäessään. Lukua kutsutaan myös "Pearl-indeksiksi". Ainoastaan sterilisaatio ja pitkävaikutteiset palautuvat ehkäisymenetelmät, kuten hormonikierukka ja ehkäisyimplantit, antavat hieman paremman ehkäisysojan.

Kaikkien hyväksytyjen yhdistelmäehkäisytablettien tiedetään ehkäisevän raskautta luotettavasti, kun niitä käytetään säännöllisesti; 20 µg estrogeenia sisältävät valmisteet ovat yhtä tehokkaita kuin suurempiannoksiset valmisteet.

DRSP/EE-valmisteiden hyvä ehkäisyteho on osoitettu monissa, erityisesti tätä vaikutusta tarkastelleissa tutkimuksissa (Pearl-indeksitutkimukset). Luotettava ehkäisyvaikutus on todettu myös todellista käyttöä tarkastelleissa tutkimuksissa, joissa on käytetty Yaz- ja Yasmin-valmisteita. Yhdessä tutkimuksessa havaittiin, että lyhyempi tablettitauko (4 päivää Yaz-valmistetta käytettäessä vs. 7 päivää Yasmin-valmistetta käytettäessä) parantaa ehkäisytehoa entisestään kaikissa ikäryhmissä.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

DRSP/EE-valmisteiden kehitystyön aikana tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu eroja ehkäisytehossa rotuun, etniseen alkuperään tai ikään liittyen niillä potilailla, jotka osallistuivat tutkimuksiin. Mitään viitteitä ei ole saatu siitä, että joku tunnistamaton potilasryhmä ei hyötyisi DRSP/EE-valmisteiden käytöstä.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Veritulpat (tromboemboliset tapahtumat)	Tromboosi tarkoittaa veritulpan muodostumista, joka voi tukkia verisuonen. Tromboosi voi joskus ilmetä jalkojen syvissä laskimoissa (syvä laskimotukos). Laskimotromboembolia eli laskimoveritulppa voi kehittyä riippumatta siitä, käyttääkö ehkäisytabletteja vai ei. Veritulppa saattaa myös kehittyä raskauden aikana. Jos veritulppa lähtee liikkeelle siitä verisuonesta, jossa se on muodostunut, se saattaa päätyä keuhkojen laskimoon ja tukkia sen. Tällöin puhutaan "keuhkoemboliasta". Veritulppia saattaa ilmetä myös erittäin harvinaisissa tapauksissa sydämen verisuonissa (aiheuttaen sydänkohtauksen). Aivoissa veritulppa tai katkennut verisuoni voi aiheuttaa aivohalvauksen. DRSP/EE-valmisteen käyttö voi hieman lisätä veritulpan (tromboosin) riskiä. Veritulpasta ei aina parannu täysin, ja 1–2 % tapauksista voi johtaa kuolemaan.	Potilaan mahdollisesti suurentunut tromboosiriski usean riskitekijän yhteisvaikutuksen tai yhden vakavan riskitekijän vuoksi on tarkistettava. Jos potilaalla on useampia riskitekijöitä, veritulppariski saattaa olla näiden yhteisvaikutuksen vuoksi suurempi kuin pelkästään kahden yksittäisen riskitekijän yhteenlaskettu vaikutus. Yksilölliset hyödyt ja riskit on arvioitava ja otettava huomioon, kun harkitaan Yaz-perheeseen kuuluvan valmisteen määräämistä.
Maksa- ja sappitiehäiriöt	Transaminaasiarvojen oireeton suurentuminen on yleinen merkki maksan toimintahäiriöistä. Maksa- ja sappitiehäiriöt ovat kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden luokkavaikutus. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi DRSP/EE-valmisteet tai muut ehkäisytabletit. Vakavat maksavauriot ovat harvinaisia. Tutkimuksissa on todettu, että akuutin maksavaurion riski ei ole DRSP/EE-valmistetta käytettäessä olennaisesti suurempi kuin muita ehkäisytabletteja käytettäessä.	Jos potilaalla on (tai hänellä on ollut) maksasairaus (jonka oireita voivat olla ihon keltaisuus tai koko kehon kutina) ja hänen maksansa toiminta ei ole palautunut normaaliksi, DRSP/EE-valmistetta ei saa käyttää.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi pidetään mahdollisena riskinä)
Vaikutus perinnölliseen angioedeemaan	Taipumus angioedeemakohtauksiin periytyy, mutta kyseessä on melko harvinainen sairaus. Sitä ilmenee useammin naisilla kuin miehillä. Kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävillä valmisteilla (kuten DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit) saattaa olla vaikutus perinnölliseen angioedeemaan. Estrogeenien vaikutustapaa angioedeeman esiintymiseen ei tiedetä. Perinnöllistä angioedeemaa sairastaville sairauden paheneminen voi olla hengenvaarallista.
Haimatulehdus (potilailla, joilla veren lipidipitoisuudet ovat suuret)	Kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältäviä valmisteita (kuten DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit) käyttävillä naisilla on vakava hypertriglyseridemia (veren liiallinen lipidi- eli rasvapitoisuus) akuutin

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi pidetään mahdollisena riskinä)
	haimatulehduksen mahdollinen riskitekijä. DRSP/EE-valmisteen käytön välttäminen, jos naisella on ennestään vakava hypertriglyseridemia, sekä huolellinen seuranta, jos veren lipidipitoisuudet ovat kohtalaisesti koholla, pitäisi olla riittävä tapa ehkäistä hypertriglyseridemiaan liittyvän haimatulehduksen kehittyminen.
Rintasyöpä	Rintasyöpä on kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden luokkavaikutus. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla todetaan rintasyöpä hieman tavallista useammin, mutta ei tiedetä, johtuuko tämä ehkäisytableteista. Saattaa esimerkiksi olla niin, että yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä todetaan enemmän kasvaimia, koska he käyvät lääkärintarkastuksessa useammin. Tutkimuksissa on osoitettu, että rintasyöpäkasvaimia todetaan vähitellen vähemmän, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lopetetaan. Rintasyöpä voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan. Koska DRSP/EE-valmisteen vaikutusta riskiin ei ole täysin varmistettu, kyseessä on mahdollinen riski.
Hyvän- ja pahanlaatuiset maksakasvaimet	Hyvän- ja pahanlaatuiset maksakasvaimet ovat kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden luokkavaikutus. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit. Harvoissa tapauksissa ehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäisissä tapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisen sisäisen verenvuodon. Koska DRSP/EE-valmisteen vaikutusta riskiin ei ole täysin varmistettu, kyseessä on mahdollinen riski.
Kohdunkaulan syöpä	Kohdunkaulan syöpä on kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden luokkavaikutus. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit. Kohdunkaulan syövän tärkein riskitekijä on jatkuva HPV-infektio (ihmisen papilloomavirusinfektio). Joidenkin tutkimusten mukaan ehkäisytablettien pitkäaikainen käyttö saattaa lisätä kohdunkaulan syövän riskiä. Yksimielisyyttä ei kuitenkaan ole siitä, missä määrin riskiä lisäävät sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten HPV-infektio. Kohdunkaulan syöpä voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan. Koska DRSP/EE-valmisteen vaikutusta riskiin ei ole täysin varmistettu, kyseessä on mahdollinen riski.
Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus	Crohnin tauti aiheuttaa tulehdusta suolen seinämässä. Se voi vaikuttaa mihin tahansa suolen osaan. Haavainen paksusuolitulehdus on sairaus, jonka yhteydessä tulehdusta ilmenee paksusuolella ja peräsuolella. Näiden sairauksien syytä ei tiedetä, ja niihin voi sairastua kuka tahansa. Muiden mahdollisten syiden lisäksi on kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävät valmisteet, (kuten DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit) todettu tekijöiksi, jotka voivat mahdollisesti aiheuttaa taudin puhkeamisen. Tähän mennessä ei ole saatu mitään todisteita siitä, että Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus olisivat DRSP/EE-valmisteen itsenäisiä haittavaikutuksia.
Insuliiniresistenssi / heikentynyt glukoosinsieto	Muiden mahdollisten syiden lisäksi on kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävät valmisteet (kuten DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit) todettu tekijöiksi, jotka voivat mahdollisesti aiheuttaa insuliiniresistenssiä (ns. esidiabetes) ja häiriöitä glukoosinsiedossa. Rutiiniseurantaa pidetään sopivana ja riittävänä menetelmänä todeta kliinisesti tärkeät suurentuneet verensokeripitoisuudet DRSP/EE-hoidon aikana. Diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti DRSP/EE-valmisteen käytön aikana.
Kohonnut verenpaine	Verenpaineen kohoaminen on yleistä, ja se voi johtua monesta eri syystä. Kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältävien

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi pidetään mahdollisena riskinä)
	valmisteiden (kuten DRSP/EE tai muut ehkäisytabletit) käyttöön liittyy kohonneen verenpaineen riski. Koska syy-yhteyttä ei ole täysin varmistettu, kyseessä on mahdollinen riski.
Kaliumin liiallinen määrä veressä (hyperkalemia)	DRSP/EE-valmisteet sisältävät kahta eri naishormonia. Toinen niistä eli progestiini drospirenoni (DRSP) lisää natriumin ja veden eritystä vähentämään hormoneihin liittyvää nesteen kertymistä (turvotus) ja estää samalla kaliumin eritystä. Normaalisti tämä vaikutus ei johda mitattavaan kaliumpitoisuuden lisääntymiseen veressä. On kuitenkin olemassa teoreettinen riski, että Yaz-perheeseen kuuluvat valmisteet voivat lisätä veren liiallisen kaliumpitoisuuden eli hyperkalemian riskiä munuaissairauksien yhteydessä, jos potilaan veren kaliumpitoisuus on jo suuri ja hän käyttää lisäksi kaliumia säästäviä lääkkeitä.
Masennuksen pahentuminen	Kahta eri naishormonia eli estrogeenia ja progestiinia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja, kuten Yaz, Yasmin, Yasminelle ja Flexyess, käytävillä naisilla voi olla tavallista suurempi riski, että heidän jo sairastamansa masennus pahenee. Monet psykiatriset häiriöt, etenkin mieliala- ja ahdistushäiriöt mutta myös masennus, ovat yleisempiä naisilla kuin miehillä. Kuukautiskierron syklistyyden ja sukupuolihormonien määrän arvellaan vaikuttavan mielenterveyteen ja näiden häiriöiden ilmenemiseen. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella ei voida täysin sulkea pois sitä mahdollisuutta, että yksittäiset naiset ovat alttiita mielialan huononemiselle ja jopa masennukselle käyttäessään yhdistelmäehkäisytabletteja, mutta yleisestä negatiivisesta vaikutuksesta ei ole saatu viitteitä. Huomattava osa ehkäisytablettien käyttäjistä saattaa päinvastoin jopa kokea parannusta mielialaan liittyvien häiriöiden suhteen, etenkin jos ne liittyvät kuukautisiin. Koska yhteyttä masennuksen pahenemisen ja Yaz-, Yasmin-, Yasminelle tai Flexyess-valmisteiden käytön välillä ei ole täysin todistettu, kyseessä on mahdollinen riski.
Tunnistamaton raskaus (käytettäessä Flexyess-valmistetta yhtäjaksoisesti niin, että hormonia sisältäviä tabletteja otetaan enintään 124 päivän ajan ilman taukoa)	Jos Flexyess-valmistetta käytetään pitkään yhtäjaksoisesti, ei tänä aikana välttämättä tule kuukautisvuotoa. Tämän vuoksi on teoreettisesti mahdollista, että raskaus huomataan myöhemmin tällaista annostelua käytävillä naisilla kuin tavanomaisen annostelun yhteydessä. Tyhjennysvuodon poisjäänti ei ole kuitenkaan raskauden ainoa merkki. Pahoinvointi, oksentelu, rintojen arkuus ja muut vastaavat oireet voivat myös saada naisen epäilemään raskautta suhteellisen varhaisessa vaiheessa ja tekemään raskaustestin. Ehkäisytabletit ovat yleensä erittäin luotettava valmiste suunnittelemtoman raskauden ehkäisyyn, joten riskiä odottamattoman raskauden diagnoosin myöhästymisestä pidetään melko pienenä. Vaikka raskaus onkin epätodennäköinen, jos Flexyess-valmistetta on käytetty ohjeiden mukaan, on raskaustesti tehtävä, jos naisen epäillään jostain syystä olevan raskaana. Tämä on erityisen tärkeää, jos nainen käyttää säännöllisesti muita lääkevalmisteita, jotka voivat olla vahingollisia syntymättömälle lapselle. Koska yhteyttä tunnistamattoman raskauden ja Flexyess-valmisteen käytön välillä ei ole täysin varmistettu, kyseessä on mahdollinen riski.

Puuttuvat tiedot

Ei tietoja.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

DRSP/EE-valmisteiden turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia). Yhdistelmäehkäisyvalmisteita koskeneen EU:n arviointiprosessin artiklan 31 mukaisessa lääkearviointikomitean (CHMP) päätöksessä määrätään erityistoimenpiteitä, joiden tarkoitus on turvata yhdistelmäehkäisyvalmisteiden turvallinen ja asianmukainen käyttö ottaen huomioon tromboosin (veritulppa laskimossa tai valtimossa) lisääntynyt riski, joka liittyy ehkäisytablettien luokkaan yleensä ja tähän valmisteeseen erityisesti.

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

Veritulpat (tromboemboliset tapahtumat)

Riskien minimoinnin lisätoimet: Terveystenhuollon ammattilaisten ja potilaiden kouluttaminen
Tavoite ja perustelu: Terveystenhuollon ammattilaisten ja potilaiden tulisi ymmärtää, millainen veritulppariski on ja mitä tulee tehdä veritulpan yleisyyden ja vakavuuden minimoimiseksi.
<p><u>Lisätoimi riskien minimoimiseksi:</u> Suoraan terveystenhuollon ammattilaisille suunnattu viestintä, eli terveystenhuollon ammattilaisille lähetetään kirje, jossa</p> <ul style="list-style-type: none"> • kuvataan, millainen lopputulokseen päädyttiin Euroopan lääkeviraston tekemässä arvioinnissa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvästä veritulppariskistä • muistutetaan lääkkeiden määrääjiä kaikkiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyvästä laskimoiden ja valtimoiden veritulppariskistä yksittäisestä valmisteesta riippumatta ja annetaan tietoa yksittäisten valmisteiden käyttöön liittyvästä suhteellisesta veritulppariskistä • muistutetaan lääkkeiden määrääjiä niistä tilanteista (esim. aiemmat sairaudet, vasta-aiheet) ja riskitekijöistä, joiden avulla voidaan tunnistaa potilaat, joilla on tavallista suurempi todennäköisyys saada veritulppa ja joille yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei tulisi määrätä • muistutetaan lääkkeiden määrääjille, että potilaiden on tärkeää tietää riskeistä ja myös veritulpan merkeistä ja oireista • on tilaa valinnaisille teksteille, joista kansalliset viranomaiset päättävät; vapaaehtoisissa tekstiosioissa kerrotaan tulevasta lisäohjeista (esim. lääkkeen määrääjän muistilista tai potilaskortti [joka toimitetaan lääkepakkauksen mukana tai nettisivustolla tai jonka lääkkeen määräävä lääkäri antaa potilaalle]).

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen ja tehoon liittyvät seikat	Tila	(Väli- ja loppu- raporttien aikataulu
INAS-Flex	Verrataan	Laskimotromboembolia,	Peruutettu	Ei

	<p>laskimotromboembolian ja valtimotromboembolian esiintyvyyksilukuja naisilla, jotka käyttävät Flexyess®-valmistetta, ja naisilla, jotka käyttävät perinteisiä yhdistelmäehkäisytabletteja (joihin kuuluu DRSP/EE-valmisteita).</p> <p>Arvioidaan syövän (esim. sukupuolihormoneista riippuvien pahanlaatuisten kasvainten) esiintyvyyttä, raskauden lopputuloksia ja käyttötapoja.</p>	<p>valtimotromboembolia, syöpä (esim. sukupuolihormoneista riippuvat pahanlaatuiset kasvaimet) ja raskauden lopputulos</p>	<p>Ei toteuttamiskelpoinen (rajoitettu aloitus vain yhdessä Euroopan maassa, minkä vuoksi altistus oli riittämätön)</p>	<p>sovellettavissa</p>
--	--	--	---	------------------------

Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

Mikään yllä mainituista tutkimuksista ei ole edellytys myyntiluvan saamiselle.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Nykyisessä EU-riskienhallintasuunnitelmassa käytetty turvallisuustietojen jako tunnistettuihin ja mahdollisiin riskeihin eroaa joidenkin drospirenonia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien edellisistä riskienhallintasuunnitelmista, sillä ne laadittiin vuosina 2007–2011. Nykyinen jaottelu on seurausta Bayerin tekemästä riskiarvioinnista saatavilla olevien tietojen perusteella. Kaikki nämä riskit (hyperkalemiaa lukuun ottamatta) koskevat yhdistelmäehkäisyvalmisteiden koko luokkaa. Bayer on arvioinut uudelleen kaikkien yhdistelmäehkäisytablettiensa käyttöön liittyvien riskien jaottelun tunnistettuihin ja mahdollisiin riskeihin ja on tullut siihen johtopäätökseen, että tämä jaottelu edustaa riittävällä tavalla saatavilla olevaa näyttöä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvistä riskeistä. Drospirenonilla on ainutlaatuisia antimineralkortikoidisia ominaisuuksia ja se alentaa sen vuoksi verenpainetta, joten myyntiluvan haltija on päättänyt, että "kohonnut verenpaine" on luokiteltava "tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi".