

Flexyess

(drospirenon + etinylestradiol)

05/2014, Version 4.1

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Förhindrande av graviditet (födelsekontroll)

Orala preventivmedel, ofta kallade p-piller, används av mer än 80 miljoner kvinnor över hela världen och är en av de mest tillförlitliga metoderna för att förhindra oplanerad graviditet (födelsekontroll). Orala preventivmedel är en av de mest systematiskt studerade och vitt använda läkemedel som finns tillgängliga idag. DRSP/EE-produkter är så kallade kombinerade p-piller vilka innehåller en låg dos av två olika hormoner, en östrogen och en progestin, d.v.s. etinylestradiol och drospirenon.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Oral prevention

Den enskilda största nyttan med p-piller är deras avsedda verkan: förhindrande av graviditet (födelsekontroll). P-piller är en praktisk form av födelsekontroll som inte kräver invasivt ingrepp och vars effekter är fullständigt reversibla, vilket betyder att de inte påverkar förmågan att bli gravid när användningen avbryts. Idag är de flesta p-piller kombinerade p-piller med låga doser, vilket betyder att de innehåller två hormoner, d.v.s. en östrogen och en progestin (etinylestradiol och drospirenon i DRSP/EE-produkter).

Hormonerna i det kombinerade p-pillret förhindrar graviditet på tre olika sätt: de förhindrar ägglossningen från äggstockarna (en process som kallas ovulation); de gör slemmet i livmoderhalsen tjockare, vilket gör det svårare för spermier att tränga igenom till livmodern; och de gör livmoderns väggar tunnare och förhindrar därmed implantation av ett befruktat ägg. De kombinerade effekterna gör p-piller till en av de mest tillförlitliga metoderna för födelsekontroll. När kombinerade p-piller tas konsekvent och på rätt sätt (under förhållanden av felfri användning) är frekvensen för misslyckande för kombinerade p-piller ≤ 1 % per år. Det här betyder att en (eller färre) av 100 kvinnor har blivit gravid även om hon använt ett kombinerat p-piller under en 12-månaders period. Det här benämns också pearl-index. Endast sterilisering och långverkande reversibla preventivmedel, så som intrauterina inlägg och implantat, uppvisar något bättre frekvenser för förhindrande av graviditet.

Det är ett allmänt vedertaget faktum att alla godkända kombinerade p-piller tillförlitligt förhindrar graviditet om de tas regelbundet; de som innehåller 20 mikrog estrogen är lika effektiva som de med högre doser.

Den höga effektiviteten hos DRSP/EE-produkter för födelsekontroll har påvisats i många studier som genomförts just för det här ändamålet (studier av pearl-index). Den tillförlitliga preventiva effekten påvisades också i studier från verkliga livet gjorda med Yaz och Yasmin. I en studie observerades att en förkortning av intervallet utan piller (4 dagar med Yaz jämfört med 7 dagar med Yasmin) ytterligare förbättrade den preventiva effektiviteten i alla åldersgrupper.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

De kliniska studier som genomförts under DRSP/EE-produkternas utveckling avslöjade inga skillnader i den graviditetsförhindrande effektiviteten vilka skulle bero på ras, etnicitet eller ålder hos de patienter som deltog i de här studierna. Det finns inga bevis för förekomst av oupptäckta patientgrupper som inte skulle ha nytta av användningen av DRSP/EE-produkter.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Blodproppar (tromboemboliska händelser [TEE])	<p>En trombos innebär uppkomst av en blodpropp som kan blockera ett blodkärl.</p> <p>En trombos kan ibland uppkomma i benens djupa vener (djup ventrombos). Venös tromboemboli (VTE) kan uppstå med eller utan p-piller. Det kan också ske om du blir gravid. Om en blodpropp bryts loss från venen där den har bildats kan den nå och blockera lungans artärer och därmed orsaka en så kallad "lungemboli". Blodproppar kan också i mycket sällsynta fall uppstå i hjärtats blodkärl (och orsaka en hjärtattack). I hjärnan kan blodproppar eller ett brustet blodkärl orsaka slaganfall. Användning av DRSP/EE leder till en liten ökning i risken för blodproppar (kallade tromboser). Tillfriskningen är inte alltid fullständig och i 1–2 % av fallen kan utgången vara dödlig.</p>	Kontroll vid större trombosrisk på grund av en kombination av riskfaktorer eller eventuellt en mycket stark riskfaktor. Vid en kombination av riskfaktorer kan den totala risken vara högre än summan av de enskilda riskerna. Nyttoriskförhållandet för var kvinna måste tas i beaktande när förskrivning av en produkt tillhörande Yaz-familjen övervägs.
Sjukdomar i lever och gallgångar	Förhöjningar av transaminaser utan symtom är det vanliga uttrycket för störningar i leverfunktionen. Sjukdomar i lever och gallgångar anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller. Svår leverskada är sällsynt. Studier visade att risken för akut leverskada i samband med användning av DRSP/EE inte är märkbart högre än för andra p-piller.	Patienter som har (eller har haft) en leversjukdom (symtom kan innefatta gulaktig hud eller klåda över hela kroppen) och vars lever ännu inte fungerar som den ska, ska inte använda DRSP/EE.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
Effekt på ärftligt angioödem	En del människor har en ärftlig tendens för att få episoder av angioödem, men det är mindre vanligt. Kvinnor påverkas oftare än män. Produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller, har förknippats med en effekt på ärftligt angioödem. Man vet inte hur östrogener påverkar förekomsten av angioödem.

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
	Hos patienter med ärftligt angioödem kan förvärrat ärftligt angioödem eventuellt vara livshotande.
Inflammation i bukspottkörteln (hos patienter med höga fetthalter i blodet)	Hos kvinnor som använder produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller, kan svår hypertriglyceridemi (höga halter av fetter i blodet) utgöra en riskfaktor för akut inflammation i bukspottkörteln. Att undvika förskrivning av DRSP/EE åt kvinnor med svårt förhöjda fetthalter i blodet samt noggrann övervakning av kvinnor med måttligt förhöjda fetthalter i blodet anses vara lämpliga strategier för att förhindra förekomst av inflammation i bukspottkörteln i samband med hypertriglyceridemi.
Bröstcancer	Bröstcancer anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller. bröstcancer har observerats något oftare hos kvinnor som använder kombinationspiller, men man vet inte om det här orsakas av själva behandlingen. Det kan till exempel hända att fler tumörer hittas hos kvinnor som använder kombinationspiller eftersom de här kvinnorna oftare undersöks av läkare. Studier har påvisat en gradvis minskning i upptäckten av brösttumörer efter att man slutat använda kombinerade hormonella preventivmedel. bröstcancer kan vara livshotande eller kan ha dödlig utgång. Eftersom betydelsen av DRSP/EE för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
God- och elakartade levertumörer	God- och elakartade levertumörer anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller. I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mera sällan elakartade levertumörer, rapporterats hos användare av p-piller. I enskilda fall har de här tumörerna lett till livshotande invärtes blödning. Eftersom betydelsen av DRSP/EE för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
Cancer i livmoderhalsen	Cancer i livmoderhalsen anses vara en klasseffekt av produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller. Den viktigaste riskfaktorn för cancer i livmoderhalsen är beständig infektion med humant papillomvirus (HPV). Enligt vissa studier ökar långvarig användning av läkemedlet en kvinnas risk för att få cancer i livmoderhalsen. Det är dock inte klarlagt till vilket del som sexuellt beteende eller andra faktorer, som humant papillomvirus, påverkar den här risken. Cancer i livmoderhalsen kan vara livshotande eller kan ha dödlig utgång. Eftersom betydelsen av DRSP/EE för den här risken inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
Crohns sjukdom och ulcerös kolit	Crohns sjukdom är ett tillstånd som orsakar inflammation i tarmväggen. Vilken del av tarmen som helst kan påverkas. Ulcerös kolit är en sjukdom där inflammation utvecklas i tjocktarmen och ändtarmen. Orsaken till de här sjukdomarna är okänd och de kan drabba vem som helst. Bland andra eventuella orsaker har också produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller, nämnts som eventuella utlösande faktorer för sjukdomen. Än så länge finns inga bevis för att Crohns sjukdom och ulcerös kolit skulle vara självständiga biverkningar av DRSP/EE.

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
Insulinresistens/minskad glukostolerans	Bland andra eventuella orsaker har också produkter som innehåller två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller, nämnts som eventuella utlösande faktorer för insulinresistens, också känd som "pre-diabetes", och störningar i blodsockertoleransen. Standardkontroll av patienter anses vara en lämplig och tillräcklig metod för upptäckt av högt blodsocker av klinisk betydelse under behandling med DRSP/EE. Kvinnor med diabetes ska observeras noggrant medan de använder DRSP/EE.
Förhöjt blodtryck	Förhöjt blodtryck är vanligt och kan ha flera olika orsaker. Produkter som innehåller kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som DRSP/EE eller andra p-piller, har förknippats med en risk för förhöjt blodtryck. Eftersom ett orsakssamband inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
Onormalt höga koncentrationer av kalium i blodet (hyperkalemi)	DRSP/EE-produkter kombinerar två olika kvinnliga hormon, varav det ena, progestinet drospirenon (DRSP), kännetecknas av en förmåga att öka utsöndringen av natrium och vatten för att minska den hormonförknippade ansamlingen av vätska (förekomst av ödem) på samma gång som det hämmar utsöndringen av kalium. Den här effekten leder vanligen inte till någon mätbar ökning av blodets kaliumkoncentration. Det finns dock en teoretisk risk för att produkter som hör till Yaz-familjen eventuellt kan öka risken för onormalt höga kaliumkoncentrationer i blodet (hyperkalemi) hos patienter med njursjukdomar som redan uppvisar höga koncentrationer av kalium i blodet och som dessutom använder kaliumsparande läkemedel.
Försämring av depression	Kvinnor som tar kombinerade p-piller innehållande kombinationer av två olika kvinnliga hormon, så kallade östrogener och progestiner, som Yaz, Yasmin, Yasminelle och Flexyess, kan ha en större risk för förvärring av en redan existerande depression. Många psykiska sjukdomar, speciellt humör- och ångestsjukdomar men också depressioner, är vanligare hos kvinnor än hos män. Man antar att menstruationens cykliska förlopp och halten av könshormoner påverkar den mentala hälsan och förekomsten av de här sjukdomarna. Nya studier kan inte helt utesluta att enskilda kvinnor skulle kunna vara mottagliga för en försämring av humöret eller till och med depression under användning av kombinationspiller, men inget tyder på en allmän negativ effekt. Däremot kan en märkbar del av p-pilleranvändare till och med uppleva nytta med tanke på humörrelaterade störningar, speciellt ifall de är förknippade med menstruationscykeln. Eftersom sambandet mellan förvärring av depression och användning av Yaz, Yasmin, Yasminelle och Flexyess inte helt har fastställts, anses det här vara en eventuell risk.
Omedveten graviditet (vid förlängd dosering av Flexyess där tablettens innehåller hormon kan tas upp till 124 dagar utan uppehåll)	Kvinnor som använder långa pillercykler, så som Flexyess, förväntas inte nödvändigtvis ha menstruationsblödningar under den här tiden. Det är därför teoretiskt möjligt att en graviditet kan upptäckas senare hos en del användare med dylika långa pillercykler än vid normal dosering. Avsaknad av menstruationsblödning är dock inte det enda symtomet på graviditet. Symtom som illamående, kräkningar, känsliga bröst o.s.v. kan också leda till att kvinnan

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
	känner igen en graviditet vid ett relativt tidigt skede och besluter sig för att göra ett graviditetstest. P-piller är i allmänhet mycket tillförlitliga läkemedel för att förhindra oplanerad graviditet och därför bedöms risken för försenad diagnos av oönskad graviditet vara tämligen liten. Även om graviditet är osannolik om Flexyess tas enligt instruktionerna ska ett graviditetstest göras om man av någon orsak misstänker att man är gravid. Det här är speciellt viktigt för kvinnor som regelbundet använder andra läkemedel som kan vara skadliga för ett ofött barn. Eftersom sambandet mellan en omedveten graviditet och användning av Flexyess inte helt har fastställts anses det här vara en eventuell risk.

Information som saknas

Ingen.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för DRSP/EE kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

DRSP/EE-produkter har speciella villkor och begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning. I den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s vetenskapliga kommittés (CHMP) beslut, i enlighet med artikel 31 EU:s process för hänskjutningsförfarande för kombinationspiller, förordnades särskilda åtgärder med målet att garantera säker och korrekt användning av kombinationspiller gällande den ökade risken för trombos (blodproppar i vener och artärer), vilken är förknippad med klassen orala preventionsmedel i allmänhet och med den här produkten i synnerhet.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

Blodproppar (tromboemboliska händelser {TEE})

Ytterligare riskminimeringsåtgärder: Information för hälsovårdspersonal och undervisning av patienter
Mål och motivering: Att få hälsovårdspersonal och patienter att förstå risken för blodproppar och lämplig kontroll av den här risken för att minimera dess förekomst och svårighetsgrad.
<p>Ytterligare riskminimeringsåtgärder: Kommunikation direkt med hälsovårdspersonal, d.v.s. ett brev innehållande information vilket skickas direkt till hälsovårdspersonalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • beskriver resultatet av den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) förfarande rörande granskning av risken för blodproppar med kombinationspiller • påminner förskrivare om risken för att få blodproppar i venösa och arteriella blodkärl med alla kombinationspiller oberoende av de enskilda preparaten, samt ger information om den relativa risken för att få blodproppar med de enskilda preparaten • påminner förskrivare om tillstånd (t.ex. tidigare sjukdomar/kontraindikationer) och riskfaktorer vilka kan identifiera patienter som med större sannolikhet kan utveckla blodproppar och för vilka kombinationspiller inte ska förskrivas • påminner förskrivare om vikten av att patienten känner till risken och dessutom symtom på tillstånd

Ytterligare riskminimeringsåtgärder: Information för hälsovårdspersonal och undervisning av patienter

som är förknippade med blodproppar i blodkärlen

- tillhandahåller rum för valfria textavsnitt som kan tas i beaktande av nationella vederbörande myndigheter. De valfria textavsnitten innehåller information om att ytterligare rådgivningsdokument kommer att utvecklas (t.ex. en checklista för förskrivare eller ett patientkort (tillhandahålls i förpackningen eller ges av förskrivande läkare eller finns på en websida))

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**Förteckning över studier i utvecklingsplan**

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
INAS-Flex	Jämförelse av frekvensen för VTE och ATE hos kvinnor som fått Flexyess® med kvinnor som fått konventionella kombinationspiller, inklusive beredningar som innehåller DRSP/EE. Utvärdering av cancerfrekvensen (inklusive könshormonberoende maligniteter), utgång av graviditet och användningsmönster.	VTE, ATE, cancer (inklusive könshormonberoende maligniteter) och utgång av graviditet	Inställd Inte genomförbar (begränsad introduktion i ett land endast i Europa vilket ledde till otillräcklig exponering)	Ej relevant

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Ingen av de ovannämnda studierna är ett villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar av riskhanteringsplanen

Klassificeringen av säkerhetsfrågor i kända och eventuella risker, så som de presenteras i nuvarande EU-RMP, skiljer sig från tidigare EU-RMP för en del kombinerade p-piller innehållande DRSP eftersom dessa sammanställdes mellan år 2007 och 2011. Den nuvarande klassificeringen härrör från Bayers översikt av nuvarande uppgifter om de här riskerna och alla dessa risker (förutom hyperkalemi) är tillämpliga för klassen kombinationspiller. Bayer har omvärderat klassificeringen i kända och eventuella risker för hela sitt sortiment av kombinerade p-pillerprodukter och har gjort slutledningen att den här klassificeringen tillfredsställande representerar de tillgängliga bevisen som bekräftar sambandet mellan de här riskerna och användningen av kombinerade p-piller. På grund av drospirenons unika antimineralokortikoida egenskaper och påföljande blodtryckssänkande effekt beslöt innehavaren av godkännande för försäljning att risken "förhöjt blodtryck" skulle placeras under kategorin "viktiga eventuella risker".