

Part VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel (estradiol)

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za lijek Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel (estradiol). Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel.

Sažetak opisa svojstava lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicama o tome kako se lijek Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel (estradiol) treba primjenjivati.

I. Lijek i za što se primjenjuje

Lijek Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel je odobren za primjenu u žena u postmenopauzi:

- za hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena (u žena u kojih je prošlo najmanje 6 mjeseci od posljednje mjesečnice)
- za prevenciju osteoporoze u žena u postmenopauzi koje su izložene visokom riziku od prijeloma u budućnosti, a koje ne podnose ili imaju kontraindikaciju za druge lijekove odobrene za prevenciju osteoporoze.

Iskustvo s liječenjem žena starijih od 65 godina je ograničeno. (vidjeti sažetak opisa svojstva lijeka za cjeloviti opis indikacije(a)). Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel sadrži estradiol kao djelatnu tvar i primjenjuje se nanošenjem gela na kožu.

II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju

Važni rizici lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova
- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicama (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije* rizika.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno. Ove mjere sačinjavaju *rutinske farmakovigilancijske aktivnosti*.

II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel su rizici koje zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene lijeka. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom lijeka moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još

potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni lijeka koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka).

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Novotvorine: dobroćudne, zloćudne i neodređene (uključujući ciste i polipe): Rak jajnika Rak dojke Hiperplazija i rak endometrija
Važni potencijalni rizici	Krvožilni poremećaji: Duboka venska tromboza i plućna embolija
	Poremećaji jetre i žuči: Bolest žučnog mjehura
	Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: Povećano zadržavanje tekućine u bolesnica s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije
Informacije koje nedostaju	Nema

II.B Sažetak važnih identificiranih rizika

Rak dojke

Dokaz koji ukazuje na povezanost rizika s lijekom	Postoji veliki broj studija i metaanaliza koje daju različite ishode rizika od raka dojke povezanih s HNL-om, a općenito je usuglašeno da je apsolutni rizik relativno nizak. Većina studija sugerira veći ukupni rizik od raka dojke u korisnica koje su trenutno na terapiji HNL-om u usporedbi s korisnicama koje nikad nisu primale terapiju, te veći rizik kod korisnica koje uzimaju kombinirani estrogene i progestagen u usporedbi s onima koje primaju samo estrogensku terapiju. Različite studije također navode da na rizik od raka dojke ne utječe značajno vrsta estrogena i način primjene.
---	---

Rizični faktori i rizične skupine	Na rizik od raka dojke za žene u menopauzi koje primaju HNL vjerojatno će utjecati više faktora koji nisu u potpunosti jasni, uključujući: doživotnu upotrebu estrogena (> tri godine) i redovite cikluse izlaganja, broj djece, dojenje, genetsku osjetljivost, tjelesnu težinu, gustoću dojke, trajanje HNL-a i vremenski interval između menopauze i početka HNL-a. Jedna studija pokazala je da je rizik od raka dojke najviši u osoba koje koriste HNL duže od pet godina; kao rezultat, smjernice o liječenju općenito smatraju da HNL do pet godina ima povoljan omjer koristi i rizika kod žena u postmenopauzi - sve dok se liječenje započne prije dobi od 60 godina ili unutar 10 godina nakon menopauze.
Mjere minimizacije rizika	<i>Rutinska komunikacija rizika:</i> SPC: • dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi • dio 4.8 Nuspojave PIL: • dio 2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Oestrodose • dio 4 Moguće nuspojave SPC i PIL: • SPC i PIL savjetuju da prije započinjanja liječenja treba uzeti kompletnu osobnu i obiteljsku povijest bolesti i napraviti fizikalni pregled. Također, u SPC-u se savjetuje da se HNL može započeti samo zbog simptoma koji nepovoljno utječu na kvalitetu života, a liječnicima se savjetuje da se pažljivo procijene rizici i koristi najmanje jedanput godišnje. Date su smjernice, kao što je savjetovanje ženama koje promjene trebaju tražiti u njihovim dojkama. PIL preporučuje redoviti pregled dojki i mamografije. • Savjetuju dodatni nadzor tijekom upotrebe kod žena kod kojih postoje faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu. Ostale mjere minimizacije rizika povrh informacija o lijeku: Način izdavanja lijeka: na recept

Rak jajnika

Dokaz koji ukazuje na povezanost rizika s lijekom	Mnoge su studije identificirale mali, ali značajan porast rizika od raka jajnika koji je povezan s HNL-om, a neke pokazuju povezanost povećanog rizika s dugotrajnom terapijom samo estrogenom. U 2015. godini Europska agencija za lijekove (EMA) izmijenila je bazni SPC za HNL lijekove kako bi se istaknulo da blago povećani rizik postaje očit nakon pet godina primjene i smanjuje se s vremenom nakon prestanka liječenja.
Rizični faktori i rizične skupine	Rak jajnika najčešće se dijagnosticira kod žena u dobi od 55. do 64. godine. Ostali čimbenici rizika uključuju pretilost; obiteljsku povijest raka jajnika, raka dojke ili kolorektalnog raka i korištenja talka na genitalnom području. Pušenje može povećati rizik od određenih vrsta raka jajnika, poput mucinoznog raka jajnika. Studije su utvrdile povećani rizik kod žena koje HNL primaju kroz dulje vremensko razdoblje (pet do 10 godina).
Mjere minimizacije rizika	<i>Rutinska komunikacija rizika:</i> SPC: • dio 4.2 Doziranje i način primjene • dio 4.3 Kontraindikacije • dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi • dio 4.8 Nuspojave PIL: • dio 2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Oestrodose • dio 3 Kako primjenjivati Oestrodose • dio 4 Moguće nuspojave SPC i PIL: • SPC i PIL savjetuju da prije započinjanja liječenja treba uzeti kompletnu osobnu i obiteljsku povijest bolesti i napraviti fizikalni pregled. Također, u SPC-u se savjetuje da se HNL može započeti samo zbog simptoma koji nepovoljno utječu na kvalitetu života, a liječnicima se savjetuje da se pažljivo procijene rizici i koristi najmanje jedanput godišnje. • Savjetuju dodatni nadzor tijekom upotrebe kod žena kod kojih postoje faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu. Ostale mjere minimizacije rizika povrh informacija o lijeku: Način izdavanja lijeka: na recept

Hiperplazija i rak endometrija

Dokaz koji ukazuje na povezanost rizika s lijekom	Estrogeni potiču rast endometrija (sluznice maternice), a sama primjena kod žena u postmenopauzi s intaktnom maternicom povezana je s povećanom učestalošću hiperplazije ili raka endometrija. Uzimanje istodobno progestagena minimizira ovaj rizik.
Rizični faktori i rizične skupine	Žene koje nisu imale histerektomiju. Pretilost, šećerna bolest.
Mjere minimizacije rizika	<i>Rutinska komunikacija rizika:</i> SPC: • dio 4.2 Doziranje i način primjene • dio 4.3 Kontraindikacije • dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi • dio 4.8 Nuspojave PIL: • dio 2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Oestrodose • dio 3 Kako primjenjivati Oestrodose • dio 4 Moguće nuspojave SPC i PIL: • SPC i PIL savjetuju da prije započinjanja liječenja treba uzeti kompletnu osobnu i obiteljsku povijest bolesti i napraviti fizikalni pregled. Također, u SPC-u se savjetuje da se HNL može započeti samo zbog simptoma koji nepovoljno utječu na kvalitetu života, a liječnicima se savjetuje da se pažljivo procijene rizici i koristi najmanje jedanput godišnje. • Savjetuju dodatni nadzor tijekom upotrebe kod žena kod kojih postoje faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu ili gdje u povijesti postoji hiperplazija endometrija. Ostale mjere minimizacije rizika povrh informacija o lijeku: Način izdavanja lijeka: na recept

II.C Sažetak važnih potencijalnih rizika

Bolest žučnog mjehura

Dokaz koji ukazuje na povezanost rizika s lijekom	Pokazalo se da oralno primijenjeno HNL povećava rizik od bolesti žučnog mjehura, a nedavna analiza procijenila je da će dodatnih 20 žena na 10 000 žena-godina koje su primale estrogen/progestin HNL vjerojatno imati kolelitijazu, kolecistitis ili kolecistektomiju.
---	---

Rizični faktori i rizične skupine	Ženski spol, prethodne trudnoće i obiteljska povijest žučnih kamenaca su u korelaciji s rizikom. Ostali čimbenici rizika uključuju visoki unos masti i ugljikohidrata prehranom, sjedilački način života, dijabetes melitus tipa 2 i dislipidemiju.
Mjere minimizacije rizika	<i>Rutinska komunikacija rizika:</i> SPC: • dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi • dio 4.8 Nuspojave PIL: • dio 2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Oestrodose • dio 4 Moguće nuspojave SPC i PIL: Preporučuju strogi nadzor bolesnika s postojećom kolelitijazom. Ostale mjere minimizacije rizika povrh informacija o lijeku: Način izdavanja lijeka: na recept

Duboka venska tromboza i plućna embolija

Dokaz koji ukazuje na povezanost rizika s lijekom	Mnoge su studije pokazale da oralni estrogen povećava rizik od venske tromboembolije. Smatra se da je taj rizik povezan s metabolizmom prvog prolaza kroz jetru koji inducira proizvodnju faktora koagulacije koji oštećuju antitrombotske procese. Čini se da transdermalni estrogene imaju niži rizik od venske tromboembolije u odnosu na oralne formulacije.
Rizični faktori i rizične skupine	Rizik se povećava s godinama i prisutnošću dodatnih čimbenika rizika, uključujući krvožilne bolesti, pretilost, lom, bubrežne bolesti te urođene i stečene trombofilijske poremećaje. Općenito je prihvaćeno da žene izložene povećanom riziku od tromboembolijske bolesti ne bi trebale uzimati oralnu estrogensku terapiju. Rizik od VTE može se privremeno povećati s produljenom imobilizacijom, velikom traumom ili velikim operativnim zahvatom.
Mjere minimizacije rizika	<i>Rutinska komunikacija rizika:</i> SPC: • dio 4.3 Kontraindikacije • dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi • dio 4.8 Nuspojave PIL: • dio 2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Oestrodose • dio 4 Moguće nuspojave SPC i PIL: • Savjetuju da se mogu razmotriti profilaktičke mjere za sprečavanje VTE nakon operacije, npr. privremeno prekinuti HNL četiri do šest tjedana prije zahvata. Liječenje se ne smije

	ponovno započeti sve dok žena ne bude potpuno pokretna. • Daju savjete o simptomima koji mogu upućivati na tromboembolijski događaj (npr. bolno oticanje noge, nagli bolovi u prsima, dispneja). • Savjetuju dodatni nadzor tijekom uporabe kod žena kod kojih postoje čimbenici rizika za tromboembolijske poremećaje. • <i>Screening</i> kod žena koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je u mlađoj dobi imao trombozu. Ostale mjere minimizacije rizika povrh informacija o lijeku: Način izdavanja lijeka: na recept
--	--

Povećano zadržavanje tekućine u bolesnica s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije

Dokaz koji ukazuje na povezanost rizika s lijekom	Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine. To znači da bolesnice s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije i drugim bolestima koje se mogu pogoršati zadržavanjem tekućine (poput šećerne bolesti i astme) treba pažljivo promatrati tijekom HNL-a.
Rizični faktori i rizične skupine	Pojedinci s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije ili drugim stanjima koja se mogu pogoršati zadržavanjem tekućine
Mjere minimizacije rizika	<i>Rutinska komunikacija rizika:</i> SPC: • dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi • dio 4.8 Nuspojave PIL: • dio 2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Oestrodose • dio 4 Moguće nuspojave SPC i PIL: Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine, pa bolesnice s poremećajem srčane ili bubrežne funkcije treba pažljivo promatrati. Ostale mjere minimizacije rizika povrh informacija o lijeku: Način izdavanja lijeka: na recept

II.D Informacije koje nedostaju

Nije primjenjivo.

II.E Post-autorizacijski razvojni plan

II.E.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nema studija koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili posebna obveza lijeka Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel.

II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnem planu

Nije zatraženo provođenje studija za lijek Oestrodose 0,60 mg/g transdermalni gel.