Part VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Slinda 4 mg filmom obložene tablete (drospirenon)

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za lijek Slinda 4 mg filmom obložene tablete (drospirenon). Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike lijeka Slinda 4 mg filmom obložene tablete, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju lijeka Slinda 4 mg filmom obložene tablete.

Sažetak opisa svojstava lijeka Slinda 4 mg filmom obložene tablete (drospirenon) i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se lijek Slinda 4 mg filmom obložene tablete (drospirenon) treba primjenjivati.

Važni novi rizici ili promjene postojećih biti će uključeni putem ažuriranja Plana upravljanja rizikom (RMP) za lijek Slinda 4 mg filmom obložene tablete (drospirenon).

I. Lijek i za što se primjenjuje

Lijek Slinda 4 mg filmom obložene tablete (drospirenon) je odobren kao oralna kontracepcija (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cjeloviti opis indikacije(a)). Slinda 4 mg filmom obložene tablete sadrži drospirenon kao djelatnu tvar i primjenjuje se kroz usta.

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

Važni rizici lijeka Slinda 4 mg filmom obložene tablete zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika lijeka Slinda 4 mg filmom obložene tablete 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 bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

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

II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici lijeka Slinda 4 mg filmom obložene tablete su rizici koji 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 Slinda 4 mg filmom obložene tablete. 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	• Hiperkalijemija
Važni potencijalni rizici	• Venska tromboembolija • Prijelom kosti/Smanjenje gustoće kostiju • Poremećaji funkcije jetre • Benigni i maligni tumori jetre • Izvanmaternična trudnoća • Rak dojke
Informacije koje nedostaju	N/A

II.B Sažetak važnih rizika

Važan identificirani rizik i informacije koje nedostaju: Hiperkalijemija	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Nalazi iz nekliničkih ispitivanja; nekoliko izvješća o slučajevima hiperkalemije iz kliničkih ispitivanja.
Rizični faktori i rizične skupine	Oštećena bubrežna funkcija, istodobni tretmani (diuretici, drugi lijekovi povezani s hiperkalemijom poput ciklosporina).
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: Specifikacija svojstava lijeka, odjeljak 4.3, 4.4 i 4.8 Uputa o lijeku, odjeljak 3 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.

Važan potencijalni rizik: Venska tromboembolija	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sumnja na povezanost s lijekom od interesa, ali ta povezanost nije potvrđena.
Rizični faktori i rizične skupine	Anamneza VTE, produljena imobilizacija
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: SmPC, odjeljak 4.3 i 4.4 PIL, odjeljak 2 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	Dodatne aktivnosti farmakovigilancije: PASS studija: LF111-402 Vidi odjeljak II.C ovog sažetka za pregled plana razvoja nakon odobrenja.

Važan potencijalni rizik: Prijelom kosti/Smanjenje gustoće kostiju	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sumnja na povezanost s lijekom od interesa, ali ta povezanost nije potvrđena.
Rizični faktori i rizične skupine	Menopauza je povezana s povećanim rizikom od smanjenja BMD-a. Adolescencija je kritično razdoblje rasta kostiju. Nije poznato može li upotreba kontracepcije tijekom adolescencije i rane odrasle dobi smanjiti vršnu koštanu masu i povećati rizik od prijeloma u kasnijoj životnoj dobi.
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: SmPC dio 4.4

	PIL dio 2 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.

Važan potencijalni rizik: Poremećaji funkcije jetre	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sumnja na povezanost s lijekom od interesa, ali ta povezanost nije potvrđena.
Rizični faktori i rizične skupine	Ispitanici s već postojećom teškom bolešću jetre.
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: SmPC, odjeljak 4.3, 4.4 i 4.8 PIL, odjeljak 2 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.

Važan potencijalni rizik: Benigni i maligni tumori jetre	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sumnja na povezanost s lijekom od interesa, ali ta povezanost nije potvrđena.
Rizični faktori i rizične skupine	Nepoznato.
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: SmPC, odjeljak 4.4 i 4.8 PIL, odjeljak 2 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.

Važan potencijalni rizik: Izvanmaternična trudnoća	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sumnja na povezanost s lijekom od interesa, ali ta povezanost nije potvrđena.
Rizični faktori i rizične skupine	Anamneza prethodne izvanmaternične trudnoće, upalne bolesti zdjelice, infekcije Chlamydia trachomatis, pušenja, operacije jajovoda, induciranog ciklusa začeća i endometrioze [Rana 2013] Kontracepcijske metode dovode do ukupno nižeg rizika od trudnoće i stoga do ukupno nižeg rizika od izvanmaternične trudnoće. Međutim, među slučajevima neuspjeha kontracepcije, žene s povećanim rizikom od izvanmaternične trudnoće u usporedbi s trudnicama iz kontrolne skupine uključivale su one koje su koristile POP, implantate samo s progestinama ili spirale te one s anamnezom podvezivanja jajovoda. [Furlong 2002]
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: SmPC dio 4.4 PIL dio 2 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.

Važan potencijalni rizik: Rak dojke

Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sumnja na povezanost s lijekom od interesa, ali ta povezanost nije potvrđena.
Rizični faktori i rizične skupine	Starenje je najveći faktor rizika za rak dojke. Reproduktivni faktori koji povećavaju izloženost endogenom estrogenu, poput rane menarhe i kasne menopauze, povećavaju rizik, kao i upotreba kombinacije estrogen-progesteron hormona nakon menopauze. Neporodstvo i konzumiranje alkohola također su povezani s povećanim rizikom. Žene s obiteljskom anamnezom ili osobnom anamnezom invazivnog raka dojke, duktalnog karcinoma in situ ili lobularnog karcinoma in situ, ili anamnezom biopsija dojke koje pokazuju benignu proliferativnu bolest imaju povećan rizik od raka dojke. Izloženost ionizirajućem zračenju, posebno tijekom puberteta ili rane odrasle dobi, i nasljeđivanje štetnih genetskih mutacija povećavaju rizik od raka dojke. [Nacionalni institut za rak: PDQ® Prevencija raka dojke. Bethesda, MD, 2015]
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimiziranja rizika: SmPC, odjeljak 4.3 i 4.4 PIL, odjeljak 2 Dodatne mjere minimiziranja rizika: Nije primjenjivo.

Važne informacije koje nedostaju: Nije primjenjivo.

II.C Post-autorizacijski razvojni plan

II.C.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 Slinda 4 mg filmom obložene tablete.

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

Skraćeni naziv studije:
PASS studija: LF111-402

Svrha studije:
Procijenjeni rizik od VTE kod zdravih korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KOK) iznosi 6–12/10 000 žena godišnje u usporedbi s ženama koje ih ne koriste (2/10 000 žena godišnje). Ovaj povećani rizik doveo je do razvoja niskodoziranih KOK-a koji sadrže etinilestradiol (EE) (10–25 µg) ili estradiol (E2), ili do oralnih kontraceptiva koji uopće ne sadrže estrogen [EMA, kombinirani hormonski kontraceptivi 2013].
Smatra se da je rizik od VTE povezan s EE te se stoga pretpostavlja da uporaba POP-a ima niži kardiovaskularni rizik. Nizak rizik od VTE potvrđen je u kliničkom studijskom programu za drospirenon (Slinda®), u kojem nije bilo izvješća o VTE nakon evaluacije uporabe u više od 20 000 ciklusa [Palacios 2020].

Razlog i cilj ove studije je prikupljanje dodatnih opservacijskih podataka i procjena rizika od VTE za novi POP (Slinda®) na tržištu, u usporedbi s drugim POP-ovima i kombiniranim oralnim kontraceptivima različitih sastava na tržištu.
Sigurnosno pitanje kojim se bavi ova studija je potencijalni rizik od VTE.

Primarni cilj:

- Stopa incidencije (IR) VTE u žena koje uzimaju Slinda® u različitim dobnim skupinama.

Sekundarni ciljevi:

- IR za VTE u žena na usporednim ispitivanjima u različitim dobnim skupinama.
- IR za VTE za sva ispitivanja (bez dobne stratifikacije).
- Relativni rizik (RR) između žena koje uzimaju Slinda® i onih koje ne koriste hormonsku kontracepciju.
- RR između žena koje uzimaju Slinda® i žena na usporednim ispitivanjima.

Eksplorativni ciljevi:
Deskriptivna analiza temeljnih čimbenika rizika (prethodna tromboza, pušenje, indeks tjelesne mase, obiteljska predispozicija, obrazovanje, predisponirajuća bolest).