

6.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Lalea/Elda/Akrza przygotowane do publicznej wiadomości

6.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Połączenie drospirenon + etynyloestradiol jest wskazane do stosowania w antykoncepcji doustnej. Wnioskodawca nie znalazł żadnych danych epidemiologicznych dotyczących antykoncepcji doustnej.

6.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Wnioski o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,03 mg tabletki* oraz *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,02 mg tabletki* to wnioski dotyczące odpowiedników oryginalnych gotowych produktów leczniczych. Korzyści z ich stosowania są takie same, jak korzyści deklarowane przez producenta oryginalnego gotowego produktu leczniczego. Każdy ze wspomnianych produktów leczniczych zawiera jako substancje czynne drospirenon i etynyloestradiol, stanowiąc łącznie złożony doustny środek antykoncepcyjny wykazujący działanie przeciwandrogenne. Stosowanie połączenia drospirenon + etynyloestradiol w sposób nieprzerwany przez 21 dni prowadzi do zahamowania owulacji. Złożone doustne środki antykoncepcyjne wywołują ponadto zmiany w śluzie szyjki macicy, które prowadzą do zablokowania penetracji plemników, oraz zmiany w endometrium, które prowadzą do zmniejszenia szans zarodka na zagnieżdżenie.

6.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Wnioski o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,03 mg tabletki* oraz *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,02 mg tabletki* wytwarzanych przez Famy Care Ltd. to wnioski dotyczące odpowiedników oryginalnych gotowych produktów leczniczych. Korzyści ze stosowania są dobrze ugruntowane i pokrywają się z korzyściami deklarowanymi przez producenta oryginalnego gotowego produktu leczniczego.

6.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

W poniższej tabeli (19) podsumowano istotne zidentyfikowane zagrożenia:

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)	<p>Stosowanie dowolnego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z jego niestosowaniem. Ryzyko ŻChZZ jest największe w okresie pierwszego roku stosowania przez kobietę po raz pierwszy w życiu złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.</p> <p>Badania epidemiologiczne wykazały, że częstość występowania ŻChZZ u kobiet bez znanych czynników ryzyka tej choroby, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (<50 µg etynyloestradiolu) wahała się do około 20 przypadków na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel) do 40 przypadków na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel lub gestoden). Dla porównania, częstość występowania ŻChZZ u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych wynosiła 5 do 10 przypadków na 100 000 kobietolat, a u kobiet w ciąży — 60 przypadków na 100 000 ciąż. ŻChZZ prowadzi do zgonu w 1-2% przypadków.</p> <p>Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko ŻChZZ w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających drospirenon jest większe niż w przypadku stosowania złożonych</p>	<p>W punkcie 4.4 ChPL zamieszczono informacje na temat związku między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, do której zalicza się m.in. zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienia mózgu.</p> <p>Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę”.</p>

	<p>doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (tzw. preparatów II generacji), a w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel bądź gestoden (tzw. preparatów III generacji) może być zbliżone.</p>	
<p>Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa</p>	<p>W badaniach epidemiologicznych wykazano ponadto związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawału mięśnia sercowego, przemijającego napadu niedokrwienia mózgu).</p> <p>U pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisuje się przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. w żyłach i tętnicach wątroby, krezki, nerek, mózgu czy siatkówki. Zdania są jednak podzielone co do tego, czy występowanie tych zdarzeń ma związek ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych.</p>	<p>Monitorowanie wartości parametrów czynnościowych wątroby.</p> <p>Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę”.</p>
<p>Rak piersi</p>	<p>W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) stwierdzenia raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. W okresie 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych owo zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się do poziomu stwierdzanego w populacji ogólnej. Ponieważ rak piersi rzadko stwierdzany jest u kobiet w wieku poniżej 40 lat, to liczba dodatkowych przypadków tego nowotworu u kobiet obecnie lub niedawno stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na</p>	<p>W ChPL umieszczono informację o nieznacznie zwiększonym ryzyku zachorowania na raka piersi w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.</p> <p>Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę”.</p>

	<p>raka piersi niewielka. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowo-skutkowych. Stwierdzone w tych badaniach zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszej wykrywalności raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z biologicznych efektów działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obydwu tych czynników jednocześnie. Rak piersi stwierdzany u kobiet stosujących obecnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazuje tendencję do cechowania się niższym stopniem zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania aniżeli rak piersi rozwijający się u kobiet, które nigdy nie stosowały doustnych środków antykoncepcyjnych</p>	
<p>Nowotwory łagodne i złośliwe wątroby</p>	<p>U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach stwierdzano nowotwory łagodne wątroby, a jeszcze rzadziej – nowotwory złośliwe wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, u których stwierdza się nasilony ból w nadbrzuszu, powiększoną wątrobę lub objawy krwotoku do jamy brzusznej, w diagnostyce różnicowej należy też uwzględnić nowotwór wątroby.</p>	<p>W ChPL umieszczono informację o możliwym związku między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych a rozwojem nowotworów złośliwych wątroby. Nadanie produktowi leczniczemu kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza”.</p>
<p>Zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>W przypadku rozwinięcia się ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może istnieć konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do momentu unormowania się parametrów czynnościowych wątroby.</p>	<p>Monitorowanie wartości parametrów czynnościowych wątroby.</p> <p>Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę”.</p>
<p>Zapalenie trzustki</p>	<p>Kobiety ze stwierdzoną u nich samych lub u kogokolwiek z ich krewnych</p>	<p>Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii</p>

	<p>hipertriglicydemia mogą być narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na zapalenie trzustki podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.</p>	<p>dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę.</p>
<p>Podwyższone ciśnienie tętnicze</p>	<p>Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w przypadku obecności ciężkiego nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Choć u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne notowano niewielkie wyżki ciśnienia tętniczego, to klinicznie istotne wyżki ciśnienia tętniczego stwierdza się rzadko. I tylko w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego przez kobietę z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym wartości ciśnienia tętniczego będą się stale utrzymywały na podwyższonym poziomie pomimo stosowania leków hipotensyjnych lub jeśli dojdzie do znacznego podwyższenia ciśnienia tętniczego, którego nie będzie się dało obniżyć do zadowalającego poziomu za pomocą leków hipotensyjnych, wówczas przyjmowany przez pacjentkę złożony doustny środek antykoncepcyjny będzie musiał zostać odstawiony. W stosownych przypadkach przyjmowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego będzie można wznowić, jeśli w wyniku leczenia hipotensyjnego będzie możliwe uzyskanie normalizacji ciśnienia tętniczego.</p>	<p>Kontrolowanie ciśnienia tętniczego.</p> <p>Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę.</p>
<p>Wpływ na wrodzony obrzęk naczynioruchowy</p>	<p>U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku</p>	<p>Poinformowanie lekarza o występującym obecnie lub w przeszłości obrzęku naczynioruchowym,</p>

	naczynioruchowego.	szczególnie w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. W takim przypadku pacjentka być może będzie musiała częściej zgłaszać się na kontrole. Umieszczenie produktu leczniczego w kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany na receptę”.
--	--------------------	--

W poniższej tabeli (20) podsumowano istotne potencjalne zagrożenia:

Zagrożenie	Co już wiadomo
Rak szyjki macicy	W niektórych badaniach epidemiologicznych opisywano zwiększone ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (przez ponad 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, choć nadal trwają spory co do tego, w jak dużym stopniu do stwierzonego wzrostu zachorowań mógł przyczynić się zakłócający wpływ zachowań seksualnych oraz innych czynników, takich jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).
Wzrost nasilenia depresji endogennej	Opisywano przypadki wzrostu nasilenia depresji endogennej podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Opisywano przypadki wzrostu nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
Insulinooporność	Choć złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, to brak dowodów na konieczność dokonywania zmian w stosowanym schemacie leczenia u chorych na cukrzycę pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające niskie dawki hormonów (zawierające mniej niż 0,05 mg etynyloestradiolu). Kobiety chorujące na cukrzycę powinny być jednak uważnie obserwowane, szczególnie na początku stosowania doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych.
Hiperkaliemia	W badaniu, w którym drospirenon podawano w dawce jednorazowej, u ochotniczek z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono obniżenie wartości klirensu po podaniu doustnym (CL/F) o około 50% w stosunku do ochotniczek z prawidłową czynnością wątroby. Stwierdzony spadek klirensu drospirenonu u ochotniczek z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie przekładał się jednak na jakiegokolwiek zauważalne różnice pod względem stężenia potasu w surowicy. Nawet w obecności cukrzycy i jednoczesnego przyjmowania spironolaktonu (dwa czynniki mogące predysponować do hiperkaliemii) nie stwierdzono wzrostu stężenia potasu w surowicy powyżej górnej granicy zakresu normy. Można zatem stwierdzić, że u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) drospirenon jest dobrze tolerowany.

6.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu

do określonych zagrożeń

Nie są planowane żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka. Podmiot odpowiedzialny jest zdania, że zaproponowane przez niego rutynowe działania zmierzające do minimalizacji ryzyka są wystarczające w kontekście przedstawionych informacji, by zminimalizować ryzyko związane ze stosowaniem produktów *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,03 mg tabletki* oraz *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,02 mg tabletki*.

Wszelkie zmiany w profilu zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem leku Drospirenon + Etynyloestradiol, które będą mogły wymagać podjęcia działań zmierzających do minimalizacji ryzyka, będą natomiast przedstawiane w kolejnych aktualizacjach niniejszego planu zarządzania ryzykiem w UE.

6.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Oprócz rutynowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie są planowane żadne inne działania w zakresie badań skuteczności czy dalszych badań nad niepokojącymi kwestiami związanymi z bezpieczeństwem.

6.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.

Jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem w UE dotyczący produktów leczniczych *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,03 mg tabletki* oraz *Drospirenon 3 mg + Etynyloestradiol 0,02 mg tabletki*.