

## **Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:**

### **Progesterone EFFIK, 100 mg/200 mg, kapsułki miękkie**

#### **VI.2 Wybrane aspekty Planu Zarządzania Ryzykiem przeznaczone do wiadomości publicznej**

##### **VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby**

W ciągu ostatniego wieku, długość życia w uprzemysłowionych państwach wzrosła o około 30 lat. Na przykład, we Francji długość życia wzrosła z 62 lat w 1936 roku do 81 lat w 1990 roku. Tak więc, podczas gdy na początku dwudziestego wieku większość kobiet przechodziła przez menopauzę tylko przez kilka lat, obecnie spodziewa się, że zdrowa kobieta spędzi niemal 40% długości swojego życia w okresie pomenopauzalnym. Od 40 do 70% kobiet w okresie pomenopauzalnym odczuwa objawy kliniczne związane z menopauzą.

Oprócz kobiet w okresie pomenopauzalnym, progesteron może być również stosowany u kobiet w każdym wieku, u których występuje zespół napięcia przedmiesiączkowego, zaburzenia miesiączkowania, nieprawidłowe jajczkowanie lub brak jajczkowania.

W populacji ogólnej, zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, senność i zawroty głowy występują bardzo często. Nie ma wystarczających informacji na temat zapadalności, chorobowości, śmiertelności i profilu demograficznego specyficznego wobec populacji docelowej.

##### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii**

Różne efekty fizjologiczne i działanie progesteronu są oparte przede wszystkim na jego oddziaływaniu z receptorami progesteronu, które są umiejscowione bezpośrednio w jądrze komórkowym i których aktywacja wpływa na genetyczną regulację funkcji komórki. W większości przypadków działania progesteronu nie mogą być rozpatrywane pojedynczo lecz jako efekt oddziaływania pomiędzy progesteronem i innymi aktywnymi hormonami, głównie estrogenem.

Przy stosowaniu obecnie zalecanych dawek (100 do 300 mg dziennie), progesteron nie powoduje żadnych działań niepożądanych na metabolizm związków lipidowych, węglowodanów czy na hemostazę (procesy związane z krzepnięciem i rozpuszczaniem skrzepów). Daje to dwie korzyści w stosunku do związków stosowanych w tych samych wskazaniach:

- a) Mikronizowany progesteron stosowany jest jako "progestagen z wyboru" u wszystkich pacjentów z metabolicznym lub naczyniowym czynnikiem ryzyka, hiperlipidemią, cukrzycą lub nadciśnieniem.

- b) Zastosowanie naturalnego progesteronu zmniejsza ryzyko wynikające z hipotezy, która łączy progestageny z potencjalnie niepożądanymi efektami działania estrogenów w okresie menopauzy.

Jednakże, progestageny jako takie mogą wywoływać określone działania niepożądane i ważne jest, aby ograniczyć ich występowanie do minimum. O ile najgroźniejsze powikłanie przy stosowaniu syntetycznego progesteronu związane jest z metabolizmem (szczególnie z metabolizmem związków lipidowych), udoskonalenie związane z mikronizowaniem naturalnego hormonu stwarza ciekawą alternatywę dla optymalizacji leczenia zastępczego.

### **VI.2.3      *Niewiadome związane z korzyściami leczenia***

Żadne niewiadome związane z korzyściami leczenia nie zostały rozpoznane.

### **VI.2.4      *Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem***

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>		
Ryzyko związane z wątrobą przy podaniu doustnym w przypadku ciężkich zmian w funkcjonowaniu wątroby	Ciężkie zmiany w funkcjonowaniu wątroby stanowią jedynie nasilenie się istniejącego już stanu a nie odrębną dolegliwość. W populacji ogólnej choroby wątroby i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby są bardzo częste i mogą mieć wiele przyczyn [26,27]. Efekty działania progesteronu na wątrobę były badane przez Boada i wsp. [28] u młodych szczurów. Badania wykazały, że progesteron nie wywołuje cytotoksyczności w wątrobie, ale może wywoływać namnażanie się komórek i zaburzenia wrzeciona w komórkach wątroby. Co więcej, progesteron może mieć wpływ na metabolizm leków i zmniejsza ekspresję w swoich miejscach	Podanie doustne leku jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich zmian w funkcjonowaniu wątroby.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>wiązania. W najgorszym wypadku uszkodzenie wątroby może potencjalnie zagrażać życiu lub nawet być śmiertelne.</p>	
<p>Senność i/lub zawroty głowy szczególnie u osób prowadzących pojazdy i obsługujących maszyny.</p>	<p>W populacji ogólnej senność i/lub zawroty głowy są bardzo częste i mogą mieć wiele przyczyn. Metabolity progesteronu wydają się być zaangażowane w rozwój senności i/lub zawrotów głowy; jednakże, mechanizm tego działania nie jest w pełni poznany [29, 38, 39]. Senność czy zawroty głowy, które rozwijają się zazwyczaj w sposób nieprzewidywalny i sporadycznie mogą mieć wpływ na zdrowie publiczne osób prowadzących pojazdy i obsługujących maszyny. Badania przeprowadzone z mikronizowanym progesteronem nie wykazały żadnych niepokojących przypadków występowania niepożądanych efektów uspokajających u leczonych kobiet. Odnośnie do zawrotów głowy udowodniono, że są one również mniej częste.</p>	<p>Ogólnie w celu zminimalizowania tych potencjalnych efektów ubocznych, wystarczy przyjąć dawkę leku przed pójściem spać zamiast w ciągu dnia [42,43]. Z drugiej strony, zmniejszenie dawki również powoduje uniknięcie powyższych efektów ubocznych [44, 45].</p>
<p>Depresja</p>	<p>Progesteron i progestageny mogą powodować depresję [36,46].</p>	<p>Lek powinien być używany ze szczególną ostrożnością również u pacjentów z przebytą depresją; leczenie progesteronem powinno być przerwane, jeśli</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		nastąpi ciężki nawrót depresji w trakcie leczenia [20, 36, 46].
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w tym zator tętnicy płucnej	Wykazano związek pomiędzy żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zakrzepicą naczyń mózgowych, zatorem a użyciem preparatów złożonych zawierających estrogen i progesteron. Możliwość wystąpienia chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów przyjmujących progestageny powinna być brana pod uwagę a pacjenci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem powyższych niepożądanych efektów podczas leczenia [20]. W rzeczywistości dowody pochodzące z badań potwierdzają, że , stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w okresie menopauzy jest związane ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Randomizowane, prospektywne badania potwierdziły tę hipotezę [32].	Lekarz i pacjent stosujący progestageny powinni być wyczuleni na najwcześniejsze oznaki i objawy zakrzepowo-zatorowe i zaburzenia krzepnięcia (np. zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej, niewydolności naczyń mózgowych, niedrożność naczyń wieńcowych, zakrzepica naczyń siatkówki, zakrzepica krezki). Stosowanie progestagenów powinno być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi któreś z wymienionych zaburzeń lub istnieje podejrzenie ich występowania. Progestageny są przeciwwskazane u pacjentów z zakrzepowym zapaleniem żył, zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, udarem mózgowym lub po przebyciu którejs z tych chorób [20].

Ważne potencjalne ryzyka	Co wiadomo
<p>Rak piersi lub narządów płciowych</p>	<p>Pomimo prawdopodobnych korzyści, istnieją też poważne dowody na temat związku hormonalnej terapii zastępczej ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka, szczególnie piersi. Randomizowane, prospektywne badania potwierdziły tą hipotezę [32]. Niemniej jednak, badanie [33] dotyczące kobiet w wieku od 40 do 64 lat wykazało, że doustne podanie samych progestagenów przed menopauzą, głównie przy łagodnych zmianach w piersi, macicy i jajnikach i nieregularnych miesiączkach, nie było związane ze zwiększonym ryzykiem raka piersi. Jednakże, dane sugerowały występowanie zwiększonego ryzyka u obecnie przyjmujących progestageny przez okres dłuższy niż 4,5 roku (względne ryzyko 1,44, 95% przedział ufności 1,03 do 2,00) w porównaniu do kobiet, które nigdy nie używały progestagenów.</p> <p>Z drugiej strony, można pokazać rolę ochronną przed rakiem, kobiety z macicą powinny również otrzymywać progestageny w celu zmniejszenia ryzyka przerostu błony śluzowej macicy i raka związanego z leczeniem estrogenem [32]. Dodatkowo, w obszernym przeglądzie publicznie dostępnych informacji, na temat kancerogennych efektów terapii pomenopauzalnej z użyciem estrogenów w połączeniu z progestagenami, WHO [34] uznała, że istnieją wystarczające dowody u ludzi że jednoczesne podawanie estrogeny i progestagenu w terapii pomenopauzalnej powoduje powstawanie raka piersi i błony śluzowej macicy, jednakże codzienne używanie progestagenów może chronić przed powstaniem raka. Rak sutka zależny od hormonów zazwyczaj występuje po stosowaniu połączenia progesteronu i estrogeny i nie jest powodowany przez stosowanie samego progesteronu [35].</p>
<p>Porfiria</p>	<p>Baza danych dotycząca na ostrej porfirii prowadzona przez Norweskie Centrum Porfirii (NAPOS) i Szwedzkie Centrum Porfirii, klasyfikuje progesteron jako lek prawdopodobnie powodujący porfirię, który powinien być przepisywany jedynie z istotnych przyczyn a u wszystkich pacjentów należy rozważyć zastosowanie środków ostrożności [36]. Ryzyko ostrego ataku jest</p>

	największe u kobiet, które już poprzednio przeżyły atak lub są poniżej 30 roku życia. Długo działające preparaty z progestagenami nie powinny być stosowane u osób zagrożonych [32].
Przypadkowe użycie dopochwowe	Chociaż lek jest przeznaczony do podawania doustnego, może zostać omyłkowo zastosowany dopochwowo, ponieważ progesteron jest również używany wewnątrzpochwowo przy wspomaganiu zagnieżdżenia się zarodka i wczesnej ciąży. W wymienionych zaburzeniach progesteron stosowany w żelach dopochwowych, wkładkach lub globulkach uzupełnia czynności ciała żółtego w ramach technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności u kobiet[20,21,22]. Ze względu na rozległe stosowanie progesteronu na całym świecie, nie wydaje się to być istotnym zagrożeniem ani dla płodu ani dla matki. [23] Niepożądane działania występujące u pacjentek używających żelu dopochwowego obejmują ból/powiększenie piersi, senność, zaparcia, mdłości, ból głowy i ból kroczka. Działania niepożądane występujące u pacjentek przyjmujących wkładki dopochwowe z progesteronem obejmują ból brzucha, mdłości i przestymulowanie jajników.
<b>Ważne brakujące informacje</b>	Nie stwierdzono żadnych ważnych brakujących informacji.

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko**

Wszystkie produkty lecznicze posiadają Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania dla produktu Progesterone EFFIK, 100 mg/200 mg, kapsułki miękkie, można znaleźć w Aneksie 2- ChPL i Ulotka dołączona do opakowania.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu**

Nie dotyczy ponieważ to pierwsze RMP dla tego produktu.