

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Mensinorm przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Niepłodność to sytuacja, gdy kobieta nie może zajść w ciążę (począć dziecka), pomimo regularnego współżycia seksualnego bez stosowania antykoncepcji. Niepłodność diagnozuje się wówczas, gdy para nie jest zdolna do poczęcia dziecka pomimo podejmowania prób przez okres co najmniej 2 lat. Istnieje wiele możliwych przyczyn niepłodności, a problemy z płodnością mogą dotyczyć zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Niepłodność występuje częściej w późniejszym wieku.

Problemy z owulacją (comiesięczne uwalnianie komórki jajowej) jest jedną z wiodących przyczyn niepłodności, odpowiadając za około 1 na 4 przypadki niepłodności żeńskiej. Jednym z najczęstszych zaburzeń owulacji, które powoduje niepłodność, jest zespół policystycznych jajników (PCO). PCO to choroba która powoduje, że uwolnienie komórki jajowej jest utrudnione; odpowiada za około 73% przypadków niepłodności z powodu zaburzeń owulacji.

Chociaż niepłodność nie jest schorzeniem zagrażającym życiu, niemożność poczęcia dziecka powoduje depresję i niepokój u par, które są dotknięte tym problemem.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Leczenie wspomagające płodność obejmuje techniki medyczne, które pomagają kobietom w poczęciu potomstwa. Wyróżnia się trzy główne typy terapii wspomagających płodność:

Farmakoterapia przywracająca płodność: generalnie obejmuje zastosowanie leków, takich jak klomifen czy gonadotropiny, które wspomagają owulację, Kontrolowana hiperstymulacja jajników (ang. controlled ovarian hyperstimulation, COH) to rodzaj terapii, w której stosuje się leki stymulujące produkcję licznych pęcherzyków jajnikowych (każdy pęcherzyk to woreczek wypełniony płynem, który zawiera komórkę jajową) w jednym cyklu leczenia, aby poprawić wskaźniki ciąż. COH można stosować podczas wspomaganego zapłodnienia, opisanego poniżej.

Wspomagane zapłodnienie: zwane jest także technologią wspomaganą reprodukcji (ang. assisted reproduction technology, ART) i obejmuje zapłodnienie in vitro (ang. in vitro fertilisation, IVF). Technika ta obejmuje pobranie komórek jajowych z organizmu kobiety, zmieszanie ich z nasieniem w celu uzyskania zarodków, a następnie umieszczenie embrionów w organizmie kobiety. Pomaga w zapłodnieniu bez odbycia stosunku pochwowego.

Leczenie chirurgiczne: może być stosowane w celu przywrócenia płodności.

Wybór terapii zależy od zdiagnozowanego typu niepłodności.

W Wielkiej Brytanii około 1 na 7 par zgłasza się po poradę medyczną z powodu niepłodności. W Europie dostępność różnych technik wspomagania płodności jest zróżnicowana. W szczególności poszczególne kraje stosują różne podejścia prawne w odniesieniu do wspomaganego zapłodnienia. Jednakże Europa ma wiodącą rolę w świecie (z wyłączeniem Azji) w zabiegach ART, rozpoczynając blisko 71% wszystkich zgłoszonych cykli ART. Nie należy lekceważyć wpływu skutecznego leczenia niepłodności.

Dla celów niniejszego podsumowania omówimy dwa pierwsze typy leczenia.

W przypadku kobiet, u których niepłodność spowodowana jest przez zaburzenia owulacji, w leczeniu pierwszego rzutu wspomagającego owulację zaleca się cytrynian klomifenu lub metforminę, albo kombinację tych leków. Cytrynian klomifenu może nie być skuteczny u niektórych kobiet i w przypadku tych pacjentek inną opcją terapeutyczną, jeśli nie była wcześniej stosowana, jest

skojarzenie cytrynianu klomifenu z metforminą, albo terapia gonadotropiną. Gonadotropiny to hormony, które naturalnie występują w ludzkim organizmie. Typ gonadotropiny, który jest często wykorzystywany w leczeniu niepłodności to ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. human menopausal gonadotrophin, HMG), która zawiera trzy hormony: folikulotropinę (FSH), hormon luteinizujący (LH) oraz ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG). Hormony te stymulują jajniki do produkcji pęcherzyków, które zawierają komórkę jajową (oocyt). Produkty HMG są dobrze poznane i są stosowane w leczeniu niepłodności od ponad 40 lat.

Produkty HMG są także jednym ze standardowych sposobów leczenia oferowanym parom w terapii pierwszego rzutu, która zapewnia kontrolowaną hiperstymulację jajników (COH) podczas ART, np. IVF.

Menotrophin LG 75-150 IU jest nowym lekiem HMG, który można stosować w leczeniu niepłodności u kobiet z zaburzeniami owulacji oraz u kobiet poddawanych ART.

Główne badania: Przeprowadzono dwa badania kliniczne w celu oceny skuteczności leku Menotrophin LG 75-150 IU podawanego kobietom poddawanych COH w ramach ART. W obu badaniach Menotrophin LG 75-150 IU porównywano z innym produktem HMG zwanym Menopur[®]. Menopur jest bardzo podobny do Menotrophin LG 75-150 IU. Oba leki podawano pacjentkom podskórnym, czyli w tzw. iniekcji podskórnej. W badaniach tych wzięło udział ogółem 427 pacjentek.

Badanie uzupełniające (wspierające): Ponadto przeprowadzono badanie uzupełniające z lekiem Merional[®] – innym produktem HMG, który jest bardzo podobny do leku Menotrophin LG 75-150 IU – gdy jest wstrzykiwany domięśniowo lub podskórnym (iniekcja podskórna) kobietom poddawanych COH w ramach ART. Do badania włączono ogółem 168 pacjentek.

W głównych badaniach nie stwierdzono zauważalnych różnic pomiędzy lekami Menotrophin LG 75-150 IU i Menopur[®]. Obie terapie dawały podobną liczbę komórek jajowych (oocytów) i powodowały bezpieczną i adekwatną odpowiedź.

W badaniu uzupełniającym nie obserwowano zauważalnych różnic pomiędzy różnymi technikami iniekcji: podskórną i domięśniową.

Obecnie nie są dostępne dane rejestrowane dotyczące leku Menotrophin LG 75-150 IU, ponieważ jest on dostępny na rynku przez niezbyt długi okres czasu.

Jednakże inne podobne produkty HMG, takie jak Merional i Menopur[®], są z sukcesem stosowane od ponad 40 lat w leczeniu niepłodności u kobiet, dlatego w przypadku preparatu Menotrophin LG 75-150 IU nie przewiduje się problemów.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

W cytowanych badaniach wszyscy uczestnicy byli płci żeńskiej, rasy kaukaskiej, w wieku od 21 do 40 lat. Nie ma danych sugerujących, że wyniki byłyby inne u pacjentek innych ras niż biała, zaś ten zakres wieku jest uważany za reprezentatywny dla kobiet, które z największym prawdopodobieństwem będą poddawane leczeniu wspomagającemu płodność. Największą różnicą u starszych pacjentek byłoby większe prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego, a wątpliwości związane z bezpieczeństwem byłyby takie same, jak w grupie pacjentek z tej samej grupy wiekowej, które brały udział w badaniach klinicznych.

Kobiety, które wzięły udział w tych badaniach klinicznych, miały wskaźnik masy ciała od 18 do 30 kg/m². Kobiety z niedowagą lub z nadwagą mogą mieć większe trudności z zajściem w ciążę. Rzeczywiście, wytyczne w Wielkiej Brytanii, wydane przez Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) zalecają,

aby przed rozpoczęciem leczenia wspomagającego płodność poinformować kobiety, że idealny BMI powinien mieścić się w zakresie 19-30 kg/m².

Chociaż wszystkie kobiety poddawane leczeniu wspomagającemu płodność potencjalnie znajdują się w grupie ryzyka, u kobiet z PCO ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest zwiększone. OHSS jest dobrze poznanym działaniem niepożądanym leczenia wspomagającego płodność, który polega na obrzęku jajników i produkcji zbyt dużej liczby pęcherzyków. Kobiety z PCO nie brały udziału w badaniach klinicznych. Jednakże stosowanie produktów HMG, które są bardzo podobne do leku Menotrophin LG 75-150, wykazały bezpieczeństwo i skuteczność tych leków. Co więcej, tylko wyznaczone kliniki oraz uznani eksperci w dziedzinie leczenia niepłodności mogą przepisywać leki wspomagające płodność, zaś pacjentki są ściśle monitorowane pod kątem OHSS. Standardową praktyką we wszystkich klinikach prowadzących takie leczenie jest wdrożenie standardów postępowania w OHSS.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Najważniejsze zidentyfikowane czynniki ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Obrzęk jajników i nadmierna produkcja pęcherzyków (zespół hiperstymulacji jajników)	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hiperstimulation syndrome, OHSS) jest dobrze znanym działaniem niepożądanym w leczeniu wspomagającym płodność. OHSS występuje częściej u młodszych kobiet, u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCO) oraz w cyklach terapeutycznych, w których doszło do zapłodnienia. W Wielkiej Brytanii większość przypadków OHSS ma przebieg łagodny do umiarkowanie ciężkiego i dotyczy około 1 na 20 (5%) wszystkich pacjentek poddanych zabiegowi IVF. Cięższe przypadki OHSS są rzadsze (dotyczą około 1 na 100 pacjentek (0,5-1%)) i wymagają hospitalizacji. Ciężki OHSS normalnie odpowiada na leczenie. Bardzo rzadko OHSS może stanowić zagrożenie dla życia.	Leki wspomagające płodność mogą przepisywać wyłącznie wyznaczone kliniki lub uznani eksperci w dziedzinie leczenia niepłodności. W czasie leczenia niepłodności pacjentki są starannie monitorowane pod kątem OHSS. Standardową praktyką we wszystkich klinikach prowadzących leczenie niepłodności jest wdrożenie standardów postępowania w OHSS.
Możliwość posiadania więcej niż jednego dziecka (np. bliźniąt) z jednej ciąży (ciąża mnoga)	Po leczeniu niepłodności relatywnie częste są ciążę mnogie, szczególnie bliźniacze. Jest to pojedynczy największy czynnik ryzyka zdrowotnego związanego z leczeniem wspomagającym płodność.	Leki wspomagające płodność mogą przepisywać wyłącznie wyznaczone kliniki lub uznani eksperci w dziedzinie leczenia niepłodności, a pacjentki są ściśle monitorowane pod kątem znanych i spodziewanych

	<p>W pacjentek poddanych zabiegowi IVF ryzyko ciąży mnogiej jest związane z liczbą zarodków umieszczonych w macicy, jakością tych zarodków oraz wiekiem pacjentki. Zgodnie z prawem lekarzom nie wolno przeprowadzać transferu więcej niż dwóch zarodków, jeśli kobieta ma poniżej 40 lat i więcej niż trzech, jeśli kobieta ma ukończone 40 lat. U kobiet powyżej 40 roku życia ryzyko ciąży mnogiej i jej powikłań jest dużo niższe.</p>	<p>działań niepożądanych w czasie leczenia.</p> <p>W przypadku niektórych pacjentek niewystarczające może być proste poinformowanie o możliwości poczęcia bliźniąt lub ciąży mnogiej. W takim przypadku lekarz prowadzący powinien przekazać dodatkowe informacje, dotyczące zwiększonego ryzyka poważnych powikłań, takich jak wady wrodzone, w tym porażenie mózgowe.</p>
<p>Reakcje skórne w miejscu wprowadzenia igły (Reakcje w miejscu iniekcji)</p>	<p>Reakcja na iniekcję jest znaną, ale zwykle łagodnym działaniem niepożądanym. Może obejmować jeden lub kilka objawów, takich jak świąd, wysypka, ból i zaczerwienienie w miejscu wkłucia w skórę igły do iniekcji.</p>	<p>Jeśli pacjentka wymaga więcej niż jednej iniekcji, lekarz prowadzący poradzi, aby iniekcje podawać w różne okolice ciała i aby stosować cieńszą igłę. Ponieważ jest to znane działanie niepożądane przy podawaniu iniekcji, pacjentkę należy monitorować.</p>

Ważne potencjalne czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (W tym powody, dlaczego dana sytuacja uważana jest za potencjalny czynnik ryzyka)
<p>„Falszywa” ciąża, gdy zapłodniona komórka jajowa ulegnie implantacji poza jamą macicy (ciążą pozamaciczną)</p>	<p>Częstość ciąż pozamacicznych po zabiegu IVF waha się od 2 do 11% wszystkich ciąż. Wskaźnik ten jest wyższy niż przy naturalnym zapłodnieniu (1%).</p> <p>Nie jest jasne, dlaczego ryzyko ciąży pozamacicznej jest wyższe u pacjentek z niepłodnością.</p>
<p>Utrata ciąży; aborcja lub poronienie (stracenie ciąży)</p>	<p>Częstość poronień jest wyższa u pacjentek poddanych leczeniu niepłodności, niż u pacjentek nieleczonych z tego powodu. Większość wczesnych ciąż jest tracona na etapie 6-8 tygodni z powodu problemów genetycznych pojawiających się w trakcie rozwoju zarodka.</p> <p>Ponieważ kobiety poddawane leczeniu niepłodności znają dokładną datę dodatniego testu ciążowego, będą w stanie rozpoznać bardzo wczesne oznaki poronienia szybciej niż kobiety bez zaburzeń płodności.</p> <p>Jest mało prawdopodobne, aby całkowite poronienie spowodowało zagrożenie życia, o ile nie wystąpi istotne krwawienie lub nie rozwinie się zakażenie. Niedyspozycja może być większa w przypadku niedokrwistości lub w przypadku zakażenia.</p>

	Niecałkowite poronienie ma miejsce, gdy tkanka ciążowa pozostanie w jamie macicy. Stanowi to zagrożenie szczególnie w przypadku, gdy wystąpi duże krwawienie lub dojdzie do zakażenia. Jeśli tkanka ciążowa pozostanie w jamie macicy, u pacjentek może wystąpić zwiększone krwawienie, kurcze macicy i/lub może rozwinąć się zakażenie.
Nowotwór narządów rozrodczych (choroba nowotworowa układu rozrodczego)	Powaga sytuacji zależy od typu rozpoznanego nowotworu. Należy podkreślić, że nie stwierdzono powiązania pomiędzy leczeniem niepłodności a chorobą nowotworową.
Wady wrodzone	Liczba przypadków wad wrodzonych po zabiegu IVF może być nieco zwiększona w porównaniu z naturalnymi ciążami. Jednakże wady wrodzone po leczeniu niepłodności nadal występują rzadko. Ponadto nie ma danych, które pozwalałyby łączyć leczenie niepłodności z jakimiś określonymi wadami wrodzonymi.
Zakrzepica (epizod zakrzepowozatorowy)	Może dotyczyć tętnic lub żył. Jeśli dotyczy żył, może prowadzić do bolesnego obrzęku kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich), a bardzo rzadko do śmiertelnej lub zagrażającej życiu zatorowości płucnej. Zakrzepy w tętnicach mogą prowadzić do zawału serca lub udaru – szczególnie u pacjentek z już rozpoznaną chorobą tętnic. Zakrzepy występują rzadko, ale to poważne powikłanie może wystąpić po leczeniu niepłodności. Zwykle jest związane z OHSS. Inne możliwe przyczyny to indywidualny lub rodzinny wywiad w kierunku zakrzepicy, duża otyłość (BMI > 30 kg/m ²) lub zwiększona gotowość organizmu do tworzenia zakrzepów. Należy podkreślić, że ciąża, nawet bez leczenia z powodu niepłodności, także niesie zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów.

Najważniejsze pominięte informacje

Nie dotyczy.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), które przedstawia lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom ochrony zdrowia informacje dotyczące stosowania leku oraz omawia czynniki ryzyka wraz zaleceniami, w jaki sposób je minimalizować. Skróconą wersję tych informacji, podaną w zrozumiałym języku, zawiera ulotka informacyjna. Metody opisane w tych dokumentach zwane są rutynowymi sposobami minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe sposoby minimalizacji ryzyka nie odnoszą się do tego leku.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju podpuszczeniu produktu do obrotu

Nie dotyczy.

Badania, które są warunkiem dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem porządku chronologicznym

Nie dotyczy.