

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

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Wskazaniem do stosowania doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i drospirenon jest zapobieganie ciąży u kobiet, które wybrały doustną hormonalną metodę antykoncepcji.

Populacją docelową do stosowania leku są kobiety w wieku rozrodczym. W Stanach Zjednoczonych około 64% z 60 mln kobiet w wieku rozrodczym stosuje którąś z metod zapobiegania ciąży. Doustne złożone środki antykoncepcyjne są najbardziej popularną odwracalną metodą antykoncepcji ze względu na ich wysoką skuteczność, łatwość stosowania, dobrą kontrolę cyklu oraz niewielką ilość działań niepożądanych.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Doustne złożone środki antykoncepcyjne nie są przeznaczone do leczenia jakiejkolwiek choroby. Hormonalna antykoncepcja hamuje owulację, a jej stosowanie ma na celu zapobieganie niechcianej ciąży. Antykoncepcja hormonalna jest bardzo skuteczna oraz łatwa do kontroli, z niewielkim ryzykiem niepowodzenia.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Profil bezpieczeństwa doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i drospirenon jest dobrze poznany i zbliżony do innych doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych. Leki te są dobrze tolerowane, co zostało potwierdzone dużą liczbą badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem kobiet w wieku rozrodczym, które stanowią populację docelową (kobiety w wieku rozrodczym).

Doustne złożone środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol i drospirenon są przeciwwskazane u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby lub nerek. Jak również nie należy ich stosować przed pierwszą miesiączką oraz po menopauzie.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i drospirenon wśród różnych grup etnicznych, w tym pomiędzy kobietami w Japonii, a kobietami rasy białej. Nie należy oczekiwać różnic skuteczności w różnych grupach etnicznych.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zakrzepy krwi w żyłach (żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)	Stosowanie wszystkich doustnych, złożonych hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych niesie zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepica żylna) w porównaniu do ryzyka u kobiet nie stosujących takiej antykoncepcji. - Spośród 100 000 kobiet, które nie stosują hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych i nie są w ciąży	Należy przerwać stosowanie tabletek antykoncepcyjnych i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia ewentualnych objawów zakrzepu krwi, takich jak: - silny ból i (lub) obrzęk jednej z nóg; - silny ból w klatce

	<p>u około 5 do 10 kobiet w okresie roku może rozwinąć się zakrzepica żylna.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spośród 100 000 kobiet, które stosują hormonalne tabletki antykoncepcyjne, u około 30 do 40 kobiet w okresie roku może rozwinąć się zakrzepica żylna. Dokładna liczba nie jest znana. - Spośród 100 000 kobiet, które są w ciąży u około 60 kobiet w okresie roku może rozwinąć się zakrzepica żylna. <p>Zakrzepy krwi mogą przemieścić się do płuc i zablokować naczynie krwionośne (tzw. zatorowość płucna). Zakrzepica żylna może być śmiertelna w 1-2% przypadków.</p> <p>Ryzyko powstania zakrzepów krwi zwiększa się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wraz z wiekiem; - jeśli pacjentka ma nadwagę; - jeśli u kogoś z najbliższej rodziny pacjentki stwierdzono obecność zakrzepów krwi w nogach, płucach (zatorowość płucna) lub innych organach w młodszym wieku; - jeśli pacjentka musi poddać się operacji, miała poważny uraz lub jeśli jest unieruchomiona przez dłuższy czas. 	<p>piersiowej, który może promieniować do lewej ręki;</p> <ul style="list-style-type: none"> - nagły napad duszności; - nagły napad kaszlu bez oczywistej przyczyny; - nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez znanej przyczyny lub nasilenie migreny; - częściowa lub całkowita utrata widzenia lub podwójne widzenie; - trudności z mówieniem lub utrata mowy; - zawroty głowy lub omdlenie; - osłabienie, nieprawidłowe odczucia lub drętwienie jakiegokolwiek części ciała. <p>Nie wolno stosować tabletek antykoncepcyjnych, jeśli u pacjentki występują zaburzenia wpływające na krzepliwość krwi (na przykład niedobór białka C).</p>
<p><i>Zakrzepy krwi w tętnicach serca i mózgu (Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym choroba sercowo-naczyniowa i udar mózgu)</i></p>	<p>Stosowanie doustnych, złożonych hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepów w tętnicach (zakrzepica tętnicza) np. w naczyniach serca (zawał serca) lub mózgu (udar).</p> <p>Ryzyko powstania zakrzepów krwi w tętnicach zwiększa się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli pacjentka pali papierosy; - jeśli u pacjentki stwierdzono wysokie stężenie tłuszczów we krwi (cholesterolu lub trójglicerydów); - jeśli pacjentka ma nadwagę; - jeśli u kogoś z najbliższej rodziny stwierdzono zawał serca lub udar w młodym wieku; - jeśli pacjentka ma wysokie ciśnienie tętnicze; - jeśli pacjentka cierpi na migreny, - jeśli pacjentka ma chore serce (uszkodzenie zastawki, zaburzenie rytmu 	<p>Należy przerwać stosowanie tabletek antykoncepcyjnych i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia ewentualnych objawów zakrzepu krwi, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - silny ból i (lub) obrzęk jednej z nóg; - nagły silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewej ręki; - nagły napad duszności; - nagły napad kaszlu bez oczywistej przyczyny; - nietypowe, silne lub długotrwałe bóle głowy bez znanej przyczyny lub nasilenie migreny; - częściowa lub całkowita utrata widzenia lub

	serca).	<p>podwójne widzenie; - trudności z mówieniem lub utrata mowy; - zawroty głowy lub omdlenie; - osłabienie, nieprawidłowe odczucia lub drętwienie jakiegokolwiek części ciała.</p> <p>Nie wolno stosować tabletek antykoncepcyjnych, jeśli u pacjentki występują zaburzenia wpływające na krzepliwość krwi (na przykład niedobór białka C)</p>
Zaburzenia czynności wątroby	Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych.	Nie należy stosować tabletek antykoncepcyjnych, jeśli u pacjentki występują (lub kiedykolwiek występowały) zaburzenia czynności wątroby.
Ciężkie reakcje alergiczne, które powodują obrzęk twarzy i gardła (Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy)	U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.	Nie należy stosować tabletek antykoncepcyjnych i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjentki wystąpi obrzęk naczynioruchowy.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Zapalenie trzustki u pacjentek z dużym stężeniem trójglicerydów we krwi (zapalenie trzustki u pacjentek z hipertrójglicerydemią)	U kobiet z hipertrójglicerydemią lub nieleczoną dyslipidemią może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
Rak piersi	Wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (<i>Relative Risk</i> , RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, jednakże związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. To potencjalne zwiększenie ryzyka jest

	szczególnie istotne w przypadku wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia u pacjentki złośliwych nowotworów piersi, zależnych od steroidowych hormonów płciowych.
<i>Łagodne i złośliwe nowotwory wątroby</i>	U kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach obserwowano łagodne nowotwory wątroby, a w jeszcze rzadszych przypadkach – złośliwe nowotwory wątroby.
<i>Rak szyjki macicy</i>	Niektóre badania wykazały, że w czasie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (> 5 lat) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Jednak pozostaje nadal kwestią sporną, czy nie wynika to z określonych zachowań seksualnych oraz innych czynników takich jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Nie ustalono ryzyka względnego. To potencjalne zwiększenie ryzyka jest szczególnie istotne w przypadku wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia złośliwych nowotworów narządów płciowych lub piersi, zależnych od steroidowych hormonów płciowych.
<i>Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i>	Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.
<i>Zmniejszenie tolerancji cukru (Oporność na insulinę, zmniejszenie tolerancji glukozy)</i>	Stosowanie tabletek antykoncepcyjnych może spowodować rozwój lub pogorszenie cukrzycy.
<i>Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi</i>	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi w naczyniach.
<i>Duże stężenie potasu we krwi (Hiperkaliemia)</i>	Jednoczesne stosowanie doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających drospirenon i leków moczopędnych, oszczędzających potas może powodować hiperkaliemię, głównie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Wysokie stężenie potasu w surowicy krwi może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zdarzeń sercowych.
<i>Nasilenie przebiegu depresji</i>	Stosowanie tabletek antykoncepcyjnych może powodować rozwój lub nasilenie przebiegu depresji lub zmiany emocjonalne.

Nierozpoznana ciąża	<p>Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, zawierających drospirenon i etynyloestradiol w czasie ciąży jest przeciwwskazane. Jeśli podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, zawierającego drospirenon i etynyloestradiol kobieta zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.</p> <p>Nieoczekiwana ciąża może być trudna do rozpoznania. Jeśli pacjentka podejrzewa, że może być w ciąży, należy jej zalecić wykonanie testu ciążowego.</p>
----------------------------	--

Brakujące informacje

Brak

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

Wszystkie leki mają zatwierdzoną charakterystykę produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom ochrony zdrowia dokładnych informacji jak należy stosować lek, jakie są ryzyka związane ze stosowaniem danego leku i jak można zmniejszyć to ryzyko. Skrócona wersja tych informacji, napisana językiem zrozumiałym dla pacjenta znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania. Czynności opisane w tych dokumentach są traktowane jako rutynowe czynności z zakresu minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta produktu leczniczego Naraya Flex są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Ten produkt leczniczy ma określone specjalne warunki oraz ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko). Szczegółowe dane dotyczące tych warunków i podstawowe elementy materiałów edukacyjnych znajdują się w załączniku II informacji o produkcie, opublikowanym w sprawozdaniu EPAR; jednakże, sposób, w jaki będą one realizowane w każdym kraju członkowskim będzie zależeć od uzgodnień między Podmiotem odpowiedzialnym i odpowiednimi władzami krajowymi.

Dodatkowe czynności związane z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leku są powiązane z następującymi czynnikami ryzyka:

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Czynności z zakresu minimalizacji ryzyka - Bezpośredni komunikat adresowany do pracowników służby zdrowia, lista kontrolna dla lekarzy, Karta pacjenta, broszura edukacyjna.
<u>Cel i uzasadnienie</u> Zmniejszenie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej w oparciu o informacje o produkcie dla wszystkich leków tej klasy terapeutycznej
<u>Podsumowanie głównych, dodatkowych czynności z zakresu minimalizacji ryzyka</u>

<ul style="list-style-type: none"> • Poinformowanie o zakończonej procedurze arbitrażowej i jej wpływie na złożone hormonalne środki antykoncepcyjne
<ul style="list-style-type: none"> • Poinformowanie o danych dotyczących wszystkich leków tej klasy terapeutycznej
<ul style="list-style-type: none"> • Poinformowanie o bardziej restrykcyjnych zaleceniach dotyczących stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa

<p>Czynności z zakresu minimalizacji ryzyka - Bezpośredni komunikat adresowany do pracowników służby zdrowia, lista kontrolna dla lekarzy, Karta pacjenta, broszura edukacyjna.</p>
<p><u>Cel i uzasadnienie</u> Zmniejszenie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej w oparciu o informacje o produkcie dla wszystkich leków tej klasy terapeutycznej</p>
<p>Podsumowanie głównych, dodatkowych czynności z zakresu minimalizacji ryzyka</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Poinformowanie o zakończonej procedurze arbitrażowej i jej wpływie na złożone hormonalne środki antykoncepcyjne
<ul style="list-style-type: none"> • Poinformowanie o danych dotyczących wszystkich leków tej klasy terapeutycznej
<ul style="list-style-type: none"> • Poinformowanie o bardziej restrykcyjnych zaleceniach dotyczących stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	Kwiecień 2014	<p>Następujące zagadnienia zharmonizowano na podstawie informacji o produkcie referencyjnego produktu leczniczego:</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym choroba sercowo-naczyniowa i udar mózgu) - Zaburzenia czynności wątroby - Wpływ na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy - <p>Istotne potencjalne zagrożenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zapalenie trzustki (u pacjentów z hipertrójglicydemią) - Rak piersi - Łagodne i złośliwe nowotwory wątroby - Rak szyjki macicy - Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego - Oporność na insulinę, zmniejszenie tolerancji glukozy 	<p>Niniejszy Plan Zarządzania Ryzykiem zaktualizowano zgodnie z raportem oceniającym wydanym dla procedury NL/H/2917/II/010</p>

	<ul style="list-style-type: none">- Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi- Hiperkaliemia- Nasilenie przebiegu depresji- Nierozpoznana ciąża <p>Brakujące informacje: Brak.</p> <p>Ponadto, zgodnie z zaleceniami CMDh dotyczącymi ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, wprowadzono zmiany uzgodnione w trakcie procedury arbitrażowej, wszczętej zgodnie z art. 31.</p>	
--	---	--