

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nieplanowane ciąży mogą mieć poważne konsekwencje zdrowotne dla młodych kobiet, włączając zagrożenia związane z niebezpiecznymi lub nielegalnymi aborcjami. Każdego roku w ciążę zachodzi niemal 750 000 kobiet w wieku od 15 do 19 lat. W 2005 roku częstość ciąż wśród nastolatek była na najniższym poziomie od 1969 roku (70 na 1000 kobiet w wieku od 15 do 19 lat); jednak w ostatnich latach wskaźnik ten nieznacznie się zwiększył (72 na 1000 w 2006 roku). Pomimo coraz szerszego stosowania środków antykoncepcyjnych wskaźnik ciąż u nastolatek w Stanach Zjednoczonych pozostaje najwyższy wśród krajów uprzemysłowionych: jest on ponad dwukrotnie większy niż w Kanadzie (28 na 1000 kobiet w wieku od 15 do 19 lat w 2006 roku) oraz w Szwecji (31 na 1000).¹

W zapobieganiu ciąży stosowane są m.in. doustne środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen (POP, ang. *Progestogen-only Pills*). Wszystkie POP zmieniają właściwości śluzu szyjkowego, co zapobiega penetracji plemników do górnych dróg rodnych. Ponadto, tradycyjne POP hamują owulację, jednak to działanie może być zmienne. U kobiet stosujących tabletki zawierające sam lewonorgestrel do 60% cykli ma charakter bezowulacyjny. U kobiet stosujących tabletki zawierające sam dezogestrel nawet 97% cykli ma charakter bezowulacyjny, a hamowanie owulacji stanowi podstawowy mechanizm działania tych leków.²

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Doustne środki antykoncepcyjne są najskuteczniejszą dostępną metodą antykoncepcyjną za wyjątkiem sterylizacji.

Wyróżnia się następujące typy metod antykoncepcyjnych:³⁻⁴

- 1) Nieodwracalne
 - a. Sterylizacja chirurgiczna mężczyzny lub kobiety
- 2) Odwracalne
 - a. Metody mechaniczne
 - i. Prezerwatywy męskie lateksowe/poliuretanowe
 - ii. Prezerwatywy żeńskie
 - iii. Środek plemnikobójczy
 - iv. Błona dopochwowa ze środkiem plemnikobójczym; kapturek naszyjkowy

¹ Robert Wm. Blum, William H. Gates, Farah Qureshi. *Morbidity and Mortality among Adolescents and Young Adults in the United States. AstraZeneca Fact Sheet 2011* [przytoczone: 10/02/2014] Dokument dostępny na stronie:

http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-adolescent-health/az/_images/US%20Fact%20Sheet_FINAL.pdf

² CEU Guidance Document. *Progestogen-only Pills. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance* [przytoczone: 10/02/2014] Dokument dostępny na stronie:

<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>

³ Micromedex 2.0. [dostęp online 11/02/2014]

⁴ WHO: *Medical eligibility criteria for contraceptive use. Wydanie 4. 2009*

- b. Metody oparte na obserwacji cyklu płodności (FAB, ang. *Fertility awareness-based methods*)
 - i. Metody objawowe (np. obserwacja śluzu szyjkowego, temperatury podstawowej ciała)
 - ii. Metody oparte na kalendarzu (np. metoda rytmu, metoda dni standardowych)
- c. Stosunek przerywany
- d. Metoda laktacyjnego braku miesiączki (LAM, ang. *Lactational amenorrhoea method*)
- e. Hormonalne środki antykoncepcyjne
 - i. Środki zawierające sam progestagen (POP, minipigułki)
 - ii. Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (tabletki, iniekcja, plaster, pierścień)
 - 1. Produkty monofazowe
 - 2. Produkty dwufazowe/trójfazowe
 - 3. Produkty czterofazowe
 - 4. Produkty do stosowania przedłużonego (dłuższego niż standardowe 21+7 lub 24+4 dni)
 - 5. Produkty do stosowania ciągłego (takiego, które eliminuje występowanie krwawień z odstawienia)
 - iii. Antykoncepcja postkoitalna
 - iv. Wkładki wewnątrzmaciczne (IUD, ang. *Intrauterine devices*)
 - v. Wkładka miedziana do antykoncepcji doraźnej

Codziennie przyjmowanie tabletek zawierających wyłącznie progestagen (POP) pozwala utrzymać skuteczność antykoncepcyjną. W przypadku stałego i prawidłowego przyjmowania skuteczność POP w zapobieganiu ciąży wynosi ponad 99%. Odsetek niepowodzeń w przypadku tradycyjnych POP jest różny (0,3 i 8,0 na 100 kobietolat), lecz jest niższy wśród kobiet w wieku powyżej 40 lat (0,3 na 100 kobietolat) w porównaniu z kobietami w młodszym wieku. Większa liczba ciąż jest związana ze wzrostem skuteczności, choć może to też być związane z wiekiem. W jedynym badaniu porównawczym (oceniającym tabletki zawierające sam dezogestrel lub sam lewonorgestrel) łączny odsetek niepowodzeń w grupie tabletek z dezogestrellem wynosił 0,41 na 100 kobietolat (95% CI: 0,085–1,204), a w przypadku tradycyjnych tabletek z lewonorgestrellem wynosił 1,55 na 100 kobietolat (95% CI: 0,422–3,96).²

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie stwierdzono brakujących danych odnoszących się do korzyści wynikających z leczenia.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**Istotne zidentyfikowane ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)	Zaburzenia czynności wątroby zazwyczaj są łagodne i mają odwracalny charakter; jednak nie można wykluczyć biologicznego wpływu progestagenów na raka wątroby; u kobiet z rakiem wątroby należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.	Jeżeli u pacjentki występuje lub w ostatnim czasie występowała żółtaczka (zażółcenie skóry) lub ciężka choroba wątroby oraz czynność wątroby wciąż nie jest prawidłowa, wówczas nie należy stosować tego produktu leczniczego. Jeżeli wystąpią ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, kobietę należy skierować do specjalisty w celu przeprowadzenia badania i udzielenia porady.
Nieregularne krwawienia	Po zastosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających sam progestagen często występują: nieregularne miesiączkowanie, brak miesiączki, krwawienia śródcykliczne lub krwawienia międzymiesiączkowe. Nieprawidłowości miesiączkowania występują częściej po zastosowaniu takich środków ze względu na brak stabilności strukturalnej endometrium (wewnętrzna warstwa macicy), jaką zapewnia estrogenowy składnik produktów złożonych. Środki antykoncepcyjne zawierające sam progestagen są najskuteczniejsze w przypadku stałego zablokowania owulacji. Często prowadzi to do braku miesiączki lub długich przerw pomiędzy krwawieniami miesiączkowymi. A zatem u wielu kobiet skuteczność jest związana z nieprawidłowymi schematami krwawienia.	Z reguły nie jest konieczne podejmowanie żadnych działań – należy kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego. Jednak jeżeli krwawienie jest nasilone lub przedłuża się, wówczas należy skonsultować się z lekarzem.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nieplanowane lub niechciane ciążę (Niepożądane ciążę)	Niektóre leki mogą zakłócać prawidłowe działanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających sam progestagen . Te środki antykoncepcyjne mogą również wpływać na działanie pewnych leków, powodując nasilenie lub osłabienie ich działania.	Pacjentki powinny powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich innych lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planują przyjmować. Dotyczy to w szczególności leków stosowanych w leczeniu padaczki, gruźlicy, zakażeń wirusem HIV, zaburzeń żołądkowych lub nastrojów depresyjnych.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zakrzepki krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)	Zakrzepica oznacza powstawanie zakrzepów krwi, które mogą blokować naczynie krwionośne. Zakrzepica występuje czasem w żyłach głębokich kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich). Jeżeli zakrzep oderwie się od żyły, w której powstał, może on dotrzeć do tętnic płuc i je zablokować, powodując tak zwaną „zatorowość płucną”. W efekcie może to doprowadzić do zagrożenia życia. Zakrzepica żył głębokich występuje rzadko. Może ona rozwinąć się niezależnie od tego, czy pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne. Może ona także wystąpić w przypadku zajścia w ciążę. Choć informacje dotyczące kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zawierające sam progestagen są ograniczone ze względu na ich ograniczoną liczbę, dane Światowej Organizacji Zdrowia sugerują, że stosowanie tabletek zawierających sam progestagen jest związane tylko z niewielkim wzrostem ryzyka zakrzepów żylnych lub w ogóle nie jest z nim związane.
Wzrost ciśnienia tętniczego (nadciśnienie tętnicze)	Jeżeli w trakcie leczenia rozwinie się trwałe nadciśnienie tętnicze lub jeżeli istotny wzrost ciśnienia krwi nie będzie odpowiednio reagował na leczenie przeciwnadciśnieniowe, należy rozważyć odstawienie tabletek.
Rak piersi	Ryzyko raka piersi zazwyczaj wzrasta wraz z wiekiem. Zagrożenia związane ze stosowaniem środków antykoncepcyjnych zawierających sam progestagen (POC, ang. <i>progestogen-only contraceptives</i>), takich jak dezogestrel, są prawdopodobnie zbliżone do zagrożeń związanych ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak w przypadku antykoncepcji progestagenowej dowody są mniej przekonujące.
Rak wątroby	Nie można wykluczyć potencjalnego wpływu biologicznego progestagenów na raka wątroby. Nie należy przyjmować tego leku, jeżeli u pacjentki stwierdzono lub podejrzewa się nowotwór, który jest wrażliwy na hormony płciowe (rozpuszczalne substancje, które odgrywają ważną rolę w reprodukcji, funkcjach seksualnych oraz rozwoju płciowym).
Udar mózgu	Środki antykoncepcyjne zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
(Incydenty naczyniowo-mózgowe)	(w naczyniach krwionośnych mogą rozwinąć się potencjalnie niebezpieczne zakrzepy krwi). Jeżeli zakrzepy krwi przedostaną się do mózgu, mogą one spowodować udar.
Ciąża pozamaciczna (ciąża ektopowa)	Postulowano, że doustne środki antykoncepcyjne zawierające sam progestagen są czynnikiem ryzyka ciąży ektopowej, na co wskazuje większy stosunek ciąży ektopowych do wewnątrzmacicznych, gdy ciąża jest związana z nieskutecznością antykoncepcji. Pomimo faktu, że dezogestrel skutecznie hamuje owulację, w przypadku stwierdzenia u kobiety braku miesiączki lub bólów brzucha, w rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę ciążę pozamaciczną.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone informacje na temat stosowania produktu u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.	Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dezogestrelu w tej podgrupie pacjentek. Brak dostępnych danych.
Ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.	Nie ma doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem produktu u pacjentek z niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania dezogestrelu u tych kobiet, dopóki czynność nerek nie powróci do normy.
Wpływ na masę kości (Wpływ na gęstość mineralną kości)	Leczenie dezogestrem prowadzi do obniżenia poziomu estradiolu. Estrogen jest hormonem żeńskim, który chroni układ kostny i pomaga w utrzymaniu mocnych i zdrowych kości. Gdy poziom estrogenów zmniejsza się, u wielu kobiet dochodzi do utraty gęstości kości. Dotychczas nie wyjaśniono, czy dezogestrel wykazuje jakiegokolwiek klinicznie istotny wpływ na masę kości.

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

Nie dotyczy, ponieważ nie proponuje się żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem wprowadzone na przestrzeni czasu

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	12/02/2014	<u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia</u>	Wstępna wersja RMP

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoksyczność • Nieregularne krwawienia <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa • Nadciśnienie tętnicze • Rak piersi • Ciąża ektopowa <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo u młodzieży poniżej 18 lat • Bezpieczeństwo w zaburzeniach czynności nerek 	
1.0A	24/10/2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoksyczność • Nieregularne krwawienia • Nieplanowane ciążę <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa • Nadciśnienie tętnicze • Rak piersi • Rak wątroby • Incydenty naczyniowo-mózgowe • Ciąża ektopowa <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo u młodzieży poniżej 18 lat • Bezpieczeństwo w zaburzeniach czynności nerek • Wpływ na gęstość mineralną kości 	<p>RMP uaktualniono w związku z wymaganiami RMS określonymi we wstępnym sprawozdaniu oceniającym z 08/08/2014 (komentarze z dnia 70. w ramach zdecentralizowanej procedury rejestracji CZ/H/0543/001/DC).</p> <p>Dodano ciężę nieplanowane do istotnych zidentyfikowanych zagrożeń.</p> <p>Dodano raka wątroby ze względu na fakt, że spełnia on kryteria istotnego potencjalnego zagrożenia według GVP moduł V, gdyż nie można wykluczyć potencjalnego biologicznego wpływu progestagenów na raka wątroby.</p> <p>Dodano incydenty naczyniowo-mózgowe do istotnych potencjalnych zagrożeń.</p> <p>Dodano wpływ na gęstość mineralną kości do brakujących informacji.</p> <p>Leczenie dezogestrellem prowadzi do obniżenia poziomu estradiolu, lecz nie wiadomo, czy spadek ten ma jakikolwiek istotny wpływ na gęstość mineralną kości. Ponieważ jest to informacja dotycząca bezpieczeństwa produktu, która nie była dostępna w chwili składania dokumentacji i która stanowi ograniczenie danych dotyczących</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
			bezpieczeństwa, powinna ona zostać umieszczona w RMP jako „Brakująca informacja”.