

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla Dienogest (DNG) 2.0 mg i Estradiol valerate (EV) 2.0 mg (DNG/EV 2/2)

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

VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby

Objawy przekwitania są powszechne podczas fazy przejściowej przed menopauzą i doświadczą ich ok. 2/3 kobiet. Najczęstsze objawy można podzielić na objawy naczynioruchowe oraz psychologiczne. Pierwsze z nich obejmują uderzenia gorąca i kołatanie serca, natomiast drugie niepokój, depresję, bezsenność oraz zmniejszone libido. Objawy te mogą negatywnie wpływać na jakość życia, a u ok. 30% kobiet są na tyle ciężkie, że poszukiwana jest pomoc medyczna. Uderzenia gorąca mogą występować tak często jak 100 razy w tygodniu i mogą się utrzymywać przez 5-10 lat po właściwej menopauzie.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Estrogenowa terapia zastępcza okazała się być skuteczna w łagodzeniu objawów przekwitania i wykazuje dodatkowe korzyści w przypadku wskaźników zastępczych chorób sercowo-naczyniowych (lipidy, wskaźniki rozkurczu naczyń krwionośnych) w krótkoterminowej perspektywie. W perspektywie długoterminowej, terapia estrogenowa zapobiega również dalszym spadkom gęstości kości, które w przeciwnym razie mogłyby prowadzić do osteoporozy. Jednakże, stosowanie terapii samymi estrogenami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przerostu błony śluzowej macicy i nowotworem błony śluzowej macicy u kobiet po menopauzie w związku z rozrostem błony śluzowej macicy.

W celu przeciwstawienia efektów działania estrogenów na błonę śluzową macicy, obecnie u wszystkich kobiet wymagane jest stosowanie HTZ (Hormonalnej Terapii Zastępczej) w postaci połączenia estrogenu i progestagenu, zarówno w terapii sekwencyjnej jak i ciągłej. Sekwencyjna HTZ, w większości przypadków wywołuje przemianę wydzielniczą błony śluzowej macicy zależnej od działania estrogenów. U 80-90% pacjentek wiąże się to z krwawieniem z odstawienia, które jest działaniem niepożądanym nieakceptowanym dobrze przez kobiety. Natomiast ciągłe podawanie połączenia estrogenu i progestagenu wywołuje stan zaniku i stąd stanowi atrakcyjną alternatywę, ze względu na brak krwawienia z odstawienia, jakkolwiek na początku leczenia często występują nieregularne krwawienia. Progestagen w przypadku obu schematów dawkowania skutecznie zapobiega rozrostowi błony śluzowej macicy, co powinno zmniejszać ryzyko nowotworu błony śluzowej macicy.

Składowa progestagenna skojarzonej HTZ wpływa na profil krwawień. Bazując na częstości występowania zaburzeń cyklu związanych z krwawieniem przedstawionych w badaniach antykoncepcyjnych wykorzystujących dienogest (DNG) 2.0 mg w połączeniu z etynyloestradiolem 0.03 mg, oczekiwano, że profil krwawień dla schematu HTZ włączającego DNG będzie bardziej korzystny niż w przypadku innych składowych progestagennych.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Kwestie związane z bezpieczeństwem tego produktu są dobrze znanymi ryzykami i zdarzeniami niepożądanymi niemal wszystkich produktów hormonalnej terapii zastępczej.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Ważne zidentyfikowane ryzyka		
Rak piersi	Badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz badania epidemiologiczne, w tym Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących estrogeny lub kombinacje estrogen-progestagen w HTZ stosowanej przez kilka lat. Dla wszystkich HTZ zwiększone ryzyko staje się widoczne w ciągu kilku lat stosowania i zwiększa się wraz z czasem przyjmowania, ale powraca do normy w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat po zaprzestaniu leczenia.	Należy poinformować kobiety jakie zmiany w ich piersiach powinny być zgłaszane lekarzowi. Powinny zostać przeprowadzone badania, w tym mammografia.
Krwawienia z dróg rodnych (nieregularne lub niespodziewane)	Międzymiesiączkowe krwawienia i plamienia mogą wystąpić w czasie pierwszych miesięcy leczenia.	Pacjentka będzie informować jej lekarza, jeśli będzie mieć jakiegokolwiek niespodziewane krwawienia, które pojawiają się przez więcej niż pierwszych 6 miesięcy leczenia; rozpoczęły się po 6-miesięcznym okresie przyjmowania naszych produktów lub rozpoczęły się po zaprzestaniu leczenia.
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	HTZ jest związana ze stosunkowo większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jedno randomizowane, kontrolowane badanie oraz badania epidemiologiczne wykazały dwu- do trzykrotnie zwiększone ryzyko u osób stosujących terapię, w porównaniu do osób niestosujących terapii.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów zakrzepowo-zatorowych (np. bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Ważne potencjalne ryzyka	
Zagrożenia	Co wiadomo (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Przerost błony śluzowej macicy lub rak	Ryzyko przerostu błony śluzowej macicy i raka jest zwiększone, gdy podawane są same estrogeny przez dłuższy okres czasu. Jednak dodatkowe zastosowanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w cyklu u kobiet z zachowaną macicą znacznie zmniejsza to ryzyko.
Mięśniak gładki (mięśniaki macicy) lub endometrioza	Pacjent powinien być ściśle monitorowany, jeżeli mięśniak gładki lub endometrioza występowały wcześniej, i/lub pogorszyły się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego.
Otępienie u kobiet powyżej 65 roku życia	Istnieją pewne dowody na większe ryzyko utraty pamięci u kobiet rozpoczynających stosowanie HTZ po 65 roku życia. Nie wiadomo, czy wnioski te mają zastosowanie u młodszych kobiet po menopauzie.
Zaburzenia wątroby	Kobiety ze stwierdzonym wcześniej zwiększonym stężeniem triglicerydów we krwi powinny być pod ścisłą obserwacją podczas estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ odnotowano w tym stanie rzadkie przypadki dużego wzrostu stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki w przypadku terapii estrogenowej.
Alergia (nadwrażliwość) na sacharozę, laktozę jednowodną lub glukozę	Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę, laktozę jednowodną oraz glukozę. Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza o istniejących alergiach.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub preparatami ziołowymi	Dienogest jest metabolizowany za pomocą cytochromu P450-3A4. Metabolizm estrogenu i dienogestu może być zwiększony przez jednoczesne stosowanie niektórych leków. Może to prowadzić do nieregularnych krwawień.

Ważne brakujące informacje	
Zagrożenia	Co wiadomo
Ciąża	DNG-EV nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania DNG-EV okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić leczenie. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad nieumyślnym narażeniem płodu na połączenie estrogenów z innymi progestagenami wskazują na brak działania teratogennego lub fetotoksycznego.
Laktacja	DNG-EV nie jest wskazany w czasie laktacji.
Stosowanie u dzieci poza wskazaniami	HTZ nie jest wskazana u dzieci lub młodzieży.

VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko

Rutynowe czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmą wszystkie ryzyka naszego produktu, dlatego dodatkowe środki zmniejszające ryzyko są proponowane.

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

Nie dotyczy.

Badania będące warunkiem uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy, ponieważ jest to pierwsze RMP dla naszych produktów.

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla Dienogest (DNG) 2.0 mg i Estradiol valerate (EV) 1.0 mg (DNG/EV 2/1)

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

VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby

Objawy przekwitania są powszechne podczas fazy przejściowej przed menopauzą i doświadcza ich ok. 2/3 kobiet. Najczęstsze objawy można podzielić na objawy naczynioruchowe oraz psychologiczne. Pierwsze z nich obejmują uderzenia gorąca i kołatanie serca, natomiast drugie niepokój, depresję, bezsenność oraz zmniejszone libido. Objawy te mogą negatywnie wpływać na jakość życia, a u ok. 30% kobiet są na tyle ciężkie, że poszukiwana jest pomoc medyczna. Uderzenia gorąca mogą występować tak często jak 100 razy w tygodniu i mogą się utrzymywać przez 5-10 lat po właściwej menopauzie.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Estrogenowa terapia zastępcza okazała się być skuteczna w łagodzeniu objawów przekwitania i wykazuje dodatkowe korzyści w przypadku wskaźników zastępczych chorób sercowo-naczyniowych (lipidy, wskaźniki rozkurczu naczyń krwionośnych) w krótkoterminowej perspektywie. W perspektywie długoterminowej, terapia estrogenowa zapobiega również dalszym spadkom gęstości kości, które w przeciwnym razie mogłyby prowadzić do osteoporozy. Jednakże, stosowanie terapii samymi estrogenami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przerostu błony śluzowej macicy i nowotworem błony śluzowej macicy u kobiet po menopauzie w związku z rozrostem błony śluzowej macicy.

W celu przeciwstawienia efektów działania estrogenów na błonę śluzową macicy, obecnie u wszystkich kobiet wymagane jest stosowanie HTZ (Hormonalnej Terapii Zastępczej) w postaci połączenia estrogenu i progestagenu, zarówno w terapii sekwencyjnej jak i ciągłej. Sekwencyjna HTZ, w większości przypadków wywołuje przemianę wydzielniczą błony śluzowej macicy zależnej od działania estrogenów. U 80-90% pacjentek wiąże się to z krwawieniem z odstawienia, które jest działaniem niepożądanym nieakceptowanym dobrze przez kobiety. Natomiast ciągłe podawanie połączenia estrogenu i progestagenu wywołuje stan zaniku i stąd stanowi atrakcyjną alternatywę, ze względu na brak krwawienia z odstawienia, jakkolwiek na początku leczenia często występują nieregularne krwawienia. Progestagen w przypadku obu schematów dawkowania skutecznie zapobiega rozrostowi błony śluzowej macicy, co powinno zmniejszać ryzyko nowotworu błony śluzowej macicy.

Składowa progestagenna skojarzonej HTZ wpływa na profil krwawień. Bazując na częstości występowania zaburzeń cyklu związanych z krwawieniem przedstawionych w badaniach antykoncepcyjnych wykorzystujących dienogest (DNG) 2.0 mg w połączeniu z etynyloestradiolem 0.03 mg, oczekiwano, że profil krwawień dla schematu HTZ włączającego DNG będzie bardziej korzystny niż w przypadku innych składowych progestagennych.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Kwestie związane z bezpieczeństwem tego produktu są dobrze znanymi ryzykami i zdarzeniami niepożądanymi niemal wszystkich produktów hormonalnej terapii zastępczej.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Ważne zidentyfikowane ryzyka		
Rak piersi	Badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz badania epidemiologiczne, w tym Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących estrogeny lub kombinacje estrogen-progestagen w HTZ stosowanej przez kilka lat. Dla wszystkich HTZ zwiększone ryzyko staje się widoczne w ciągu kilku lat stosowania i zwiększa się wraz z czasem przyjmowania, ale powraca do normy w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat po zaprzestaniu leczenia.	Należy poinformować kobiety jakie zmiany w ich piersiach powinny być zgłaszane lekarzowi. Powinny zostać przeprowadzone badania, w tym mammografia.
Krwawienia z dróg rodnych (nieregularne lub niespodziewane)	Międzymiesiączkowe krwawienia i plamienia mogą wystąpić w czasie pierwszych miesięcy leczenia.	Pacjentka będzie informować jej lekarza, jeśli będzie mieć jakiegokolwiek niespodziewane krwawienia, które pojawiają się przez więcej niż pierwszych 6 miesięcy leczenia; rozpoczęły się po 6-miesięcznym okresie przyjmowania naszych produktów lub rozpoczęły się po zaprzestaniu leczenia.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	HTZ jest związana ze stosunkowo większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jedno randomizowane, kontrolowane badanie oraz badania epidemiologiczne wykazały dwu- do trzykrotnie zwiększone ryzyko u osób stosujących terapię, w porównaniu do osób niestosujących terapii.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów zakrzepowo-zatorowych (np. bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Ważne potencjalne ryzyka	
Zagrożenia	Co wiadomo (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Przerost błony śluzowej macicy lub rak	Ryzyko przerostu błony śluzowej macicy i raka jest zwiększone, gdy podawane są same estrogeny przez dłuższy okres czasu. Jednak dodatkowe zastosowanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w cyklu u kobiet z zachowaną macicą znacznie zmniejsza to ryzyko.
Mięśniak gładki (mięśniaki macicy) lub endometrioza	Pacjent powinien być ściśle monitorowany, jeżeli mięśniak gładki lub endometrioza występowały wcześniej, i/lub pogorszyły się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego.
Otępienie u kobiet powyżej 65 roku życia	Istnieją pewne dowody na większe ryzyko utraty pamięci u kobiet rozpoczynających stosowanie HTZ po 65 roku życia. Nie wiadomo, czy wnioski te mają zastosowanie u młodszych kobiet po menopauzie.
Zaburzenia wątroby	Kobiety ze stwierdzonym wcześniej zwiększonym stężeniem triglicerydów we krwi powinny być pod ścisłą obserwacją podczas estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ odnotowano w tym stanie rzadkie przypadki dużego wzrostu stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki w przypadku terapii estrogenowej.
Alergia (nadwrażliwość) na sacharozę, laktozę jednowodną lub glukozę	Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę, laktozę jednowodną oraz glukozę. Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza o istniejących alergiach.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub preparatami ziołowymi	Dienogest jest metabolizowany za pomocą cytochromu P450-3A4. Metabolizm estrogenu i dienogestu może być zwiększony przez jednoczesne stosowanie niektórych leków. Może to prowadzić do nieregularnych krwawień.

Ważne brakujące informacje	
Zagrożenia	Co wiadomo
Ciąża	DNG-EV nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania DNG-EV okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić leczenie. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad nieumyślnym narażeniem płodu na połączenie estrogenów z innymi progestagenami wskazują na brak działania teratogennego lub fetotoksycznego.
Laktacja	DNG-EV nie jest wskazany w czasie laktacji.
Stosowanie u dzieci poza wskazaniami	HTZ nie jest wskazana u dzieci lub młodzieży.

VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko

Rutynowe czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmą wszystkie ryzyka naszego produktu, dlatego dodatkowe środki zmniejszające ryzyko są proponowane.