

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Lustrok 50 mg, 100 mg (*Progesteronum*) przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Częstość występowania braku miesiączki waha się od około 5% do 9% w krajach rozwijających się i jest podobna do rozpowszechnienia odnotowanego w badaniach populacyjnych w Europie ¹. W krajach rozwijających się około 25-50% dorosłych kobiet i niemal trzy czwarte młodzieży doświadcza bólu związanego z miesiączkowaniem, z czego około 5-20% kobiet miała poważne dolegliwości bólowe związane z miesiączkowaniem oraz odczuwała ból, uniemożliwiający im wykonywanie codziennych czynności ². Dane te są porównywalne do tych, podawanych w badaniach dotyczących amerykańskich, europejskich i australijskich populacji kobiet ³.

Częstość występowania zespołu napięcia przedmiesiączkowego na świecie jest wysoka, około połowa kobiet w wieku rozrodczym doświadcza objawów z nim związanych. Istnieje kilka czynników wpływających na częstość występowania zespołu napięcia przedmiesiączkowego, takie jak wiek, ćwiczenia fizyczne i odpowiednie odżywianie. Rozpowszechnienie tego zjawiska jest na poziomie 47,8%. Najniższe odnotowano we Francji - 12%, najwyższe natomiast w Iranie - 98%. Największa częstość jest obserwowana w Azji, a najmniejsza w Europie ⁴.

Endometrioza jest chorobą zależną od estrogenów, a tym samym dotyczy kobiet w wieku rozrodczym. Rozpowszechnienie jest na poziomie 20-50% wśród bezpłodnych kobiet, ale może być bardzo wysokie, na poziomie 80%, wśród kobiet z przewlekłym bólem miednicy ⁵. Brakuje dokładnych danych dotyczących występowania endometriozy i adenomiozy, jak również dobrej definicji jednostki chorobowej, pomimo dość częstego występowania i poważnych implikacji jakie powoduje zarówno w zakresie dolegliwości, jak wpływu na płodność⁶. Szacunkowe dane dotyczące łagodnej postaci endometriozy wynoszą od 5% do 50% w przypadku postaci objawowej i od 50% do 80% w przypadku bezobjawowej. Ciężka postać endometriozy lub torbiel występuje u 1 do 10% populacji. Występuje zależność rodzinna, z 10-krotnym wzrostem częstości występowania u kobiet, u których w rodzinie

¹ Harlow, S. D. and Campbell, O. M.R. (2004), Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111: 6–16.
doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00012.x

² Pettersson F, Fries H, Nillus SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea: I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 1973;**117**: 80–86.

³ Harlow SD, Ephross SA. Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health. *Epidemiol Rev* 1995;**17**: 265–286.

⁴ Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kaikhavandi S. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *JCDR*. 2014;**8**(2):106-109.

⁵ Koninckx P. Epidemiology of endometriosis. Laparoscopy, ObGyn Compensation Survey, Laparoscopy and Hysterectomy, Infertility, Pelvic Pain, Endometriosis, Surgical Gynecology, Contraception

⁶ Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. Shen R, ed. *PLoS ONE*. 2016;**11**(4):e0154227. doi:10.1371/journal.pone.0154227.

chorowała krewna pierwszego stopnia. Wśród bliźniąt jednojajowych widoczna jest wyraźna zgodność w przypadku występowania endometriozy. Endometrioza jest chorobą dotyczącą kobiet w wieku rozrodczym z aktywną osią podwzgórze – przysadka - jajniki. Endometrioza zlokalizowana w miednicy zwykle występuje u kobiet w wieku 25-30 lat. Dolegliwości spoza narządów miednicy pojawiają się u kobiet w wieku 35-40 lat ^{7,8}.

Na podstawie danych dotyczących światowej populacji, 72,4 mln osób jest bezpłodnych, a wśród nich 40,5 mln kobiet szuka pomocy medycznej w leczeniu niepłodności. Szacunki dotyczące występowania niepłodności na podstawie danych dotyczących 25 populacji pokazują, że rozpowszechnienie oceniane w okresie 12 miesięcy waha się od 3,5% do 16,7% w krajach rozwiniętych (Europa, Australia, Stany Zjednoczone, Rosja) oraz od 6,9% do 9,3% w krajach rozwijających się (czyli 28 krajów w Afryce subsaharyjskiej, Chinach i Indiach); a przybliżona ogólna średnia częstość występowania wynosi 9%. Odsetek par szukających opieki medycznej wynosił średnio 56,1% (od 42% do 76,3%) w krajach rozwiniętych i 51,2% (zakres 27% - 74,1%) w krajach rozwijających się. Odsetek osób, które faktycznie uzyskały pomoc medyczną był znacznie niższy, 22,4% ⁹.

Poronienie samoistne jest zaskakująco powszechnym zjawiskiem. Szacuje się, że około 15% wszystkich klinicznie rozpoznanych ciąż, kończy się poronieniem samoistnym, a dane te nie obejmują ciąż nie potwierdzonych medycznie ¹⁰. Uważa się, że krótka faza lutealna występuje w 5% cykli owulacyjnych. Niektóre doniesienia sugerują, że niedobór progesteronu w fazie lutealnej odpowiada za 25% do 40% nawykowych poronień.

Menopauza jest naturalnym etapem w życiu kobiety, występującym średnio w wieku 51,3 lat. Wcześniejsza menopauza może być wywołana zabiegami chirurgicznymi usunięcia jajników, często wraz z macicą, albo w wyniku przedwczesnej niewydolności jajników. Czas wystąpienia naturalnej menopauzy jest indywidualny, a klinicznie stwierdzany jest wstecz, po upływie okresu 12 miesięcy zatrzymania cyklu miesięczkowego. Naturalna menopauza jest okresem przejściowym w życiu kobiety, a nie pojedynczym zdarzeniem i trwa średnio 3,8 lat. Rozpoczyna się okresem około menopauzalnym, często określanym jako klimakterium, występującym średnio w wieku 47,5 lat. Menopauzę można podzielić na początkową i późną fazę (nazywaną również jako wczesny i późny okres okołomenopauzalny) oraz wczesną i późną fazę postmenopauzalną. Na każdym etapie, występują zmiany hormonalne, powodujące objawy związane z menopauzą ¹¹.

⁷ MayoClinic Endometrosis, last reviewed 20 August 2016, <http://www.mayoclinic.org/symptoms-causes/dxc-20236425>

⁸ Endometriosis, last reviewed March 2002 <http://preventdisease.com/diseases/endometriosis.shtml>

⁹ Olive DL. The prevalence and epidemiology of luteal phase deficiency in normal and infertile women. Clin Obstet Gynecol. 1991 Mar;34(1):157-66.

¹⁰ Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007 Jun;22(6):1506-12.

¹¹ Warren, volume editors, Claudio N. Soares, Michelle (2009). The menopausal transition : interface between gynecology and psychiatry ([Online-Ausg.]. ed.). Basel: Karger. p. 73.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Progesteron jest naturalnie występującym hormonem steroidowym, który jest wydzielany przez jajnik, łożysko i korę nadnerczy. W obecności odpowiednich estrogenów, progesteron przekształca proliferacyjne endometrium do stanu wydzielniczego. Progesteron jest niezbędny do implantacji zarodka do endometrium. Po implantacji zarodka, progesteron jest niezbędnym hormonem do utrzymania ciąży.

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie dotyczy

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko (Risk)	Dostępne informacje (What is known)	Możliwość zapobiegania (Preventability)
Poważne choroby wątroby (ciężka niewydolność wątroby)	Kobiety z ciężką niewydolnością wątroby nie powinny przyjmować tego leku.	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.
Guz wątroby	Kobiety z guzem wątroby nie powinny przyjmować tego leku.	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.
Podejrzenie guza piersi lub narządów płciowych;	Kobiety, u których występuje podejrzenie guza piersi lub narządów płciowych nie powinny przyjmować tego leku.	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.
Zakrzep w żyłę (zakrzepica), np. w kończynach (zakrzepica	Pacjentki, które doświadczają silnego bólu głowy, wymiotów,	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi

żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna),	zawrotów głowy, omdlenia, lub zaburzeń widzenia lub mowy, osłabienia lub drętwienia rąk lub nóg, powinny zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku. Kobiety, u których występuje zakrzep w żyłę (zakrzepica), np. w kończynach (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna), nie powinny przyjmować tego leku.	w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.
Krwotok mózgowy	Odnotowano dwa przypadki na 6565 kobiet, które miały krwotok mózgowy i przyjmowały progesteron.	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami i ostrzeżeniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.
Niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych	Kobiety, u których występuje niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych nie powinny przyjmować tego leku.	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.
Porfiria (grupa dziedzicznych i nabytych zaburzeń niektórych enzymów).	Kobiety cierpiące na porfirię nie powinny przyjmować tego leku.	Tak, postępując zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)

Upośledzenie tolerancji glukozy	U niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących leki zawierające estrogeny i progestageny zaobserwowano zmniejszenie wrażliwości na insulinę, a tym samym upośledzenie tolerancji glukozy. Mechanizm tego działania nie jest znany. Z tego powodu należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania progesteronu u pacjentek z cukrzycą.
---------------------------------	--

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak	Brak

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego, za pomocą której przekazuje się lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom opieki zdrowotnej dokładne informacje na temat tego, jak stosować lek oraz na temat związanego z nim ryzyka i zaleceń, w jaki sposób to ryzyko minimalizować. Skróconą wersją jest ulotka dołączana do opakowania. Wszystkie środki ograniczania ryzyka wymienione w tych dokumentach są uważane za rutynowe metody minimalizacji ryzyka.

Nie zostały wdrożone dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko.

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

Nie dotyczy.