

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cyclogest przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jak niemożność zajścia w ciążę po 12 i więcej miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych.¹

Światowa Organizacja Zdrowia uznaje niepłodność za zaburzenie czynności organizmu (dysfunkcję) i klasyfikuje ją jako piątą najpoważniejszą niepełnosprawność w populacji osób do 60. roku życia.²

Najczęstsze czynniki ryzyka związane z niepłodnością obejmują: nieprawidłowości nasienia, zaburzenia owulacji oraz patologie jajowodów.¹

Wiele czynników związanych ze stylem życia (takich jak wiek, dieta, masa ciała, aktywność fizyczna, stres psychiczny, ekspozycja na określone warunki w środowisku naturalnym i w miejscu pracy, palenie tytoniu, używanie narkotyków, spożycie alkoholu i kofeiny) może mieć istotny wpływ na płodność.³

Niepłodność dotyka od 8 do 12% par w wielu reprodukcyjnym na świecie. Najczęściej podawana średnia w skali globalnej wynosi 9%. W globalnym badaniu trendów w zakresie niepłodności opartym na analizie 277 badań ankietowych dotyczących stanu zdrowia reprodukcyjnego przeprowadzonych w 190 państwach i terytoriach w latach 1990–2010, oszacowano, że w roku 2010 niepłodnością dotkniętych było 48,5 miliona par.⁴

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przeprowadzono dwa badania, których celem była analiza skuteczności i tolerancji dwóch produktów leczniczych zawierających progesteron, w postaci globulek i żelu, stosowanych w ramach leczenia technikami wspomaganego rozrodu (ang. ART - Assisted Reproductive Technology) i wsparcia fazy lutealnej (luteal phase support- LPS) (termin oznaczający podawanie leków w celu wsparcia procesu implantacji zarodka. Implantacja to bardzo wczesny etap ciąży, na którym zarodek zagnieżdża się w ścianie macicy). Technologia ART jest stosowana w celu umożliwienia zajścia w ciążę w procedurach takich jak farmakologiczne leczenie niepłodności, sztuczne zapłodnienie oraz zapłodnienie *in vitro*.

Łączna liczba kobiet leczonych globulkami zawierającymi progesteron w dawce 400 mg dwa razy na dobę wynosi 438.

W pierwszym badaniu wykazano zależne od dawki globulek z progesteronem zmiany w endometrium (endometrium to błona śluzowa macicy, która ulega pogrubieniu w trakcie cyklu menstruacyjnego – w fazie sekrecyjnej – przygotowując się do ewentualnego zagnieżdżenia się zarodka). Progesteron w postaci globulek wykazał się działaniem porównywalnym z progesteronem w postaci żelu, zapewniając optymalne warunki do implantacji zarodka.

Drugie badanie porównywało odsetek powodzenia w zakresie zajścia w ciążę (po 18, 38 lub 70 dniach) douchowego stosowania progesteronu w postaci globulek lub żelu po zapłodnieniu *in vitro*. Stwierdzono, że globulki progesteronu mają działanie porównywalne z progesteronem w postaci żelu.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

W oparciu o aktualnie dostępne dane, nie ustalono żadnych braków w wiedzy na temat skuteczności u populacji docelowej, które uzasadniałyby badania skuteczności po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Ponadto nie istnieją dowody sugerujące, że wyniki leczenia będą się różnić w dowolnej podgrupie populacji docelowej, w przypadku stosowania leku u kobiet w celu wsparcia fazy lutealnej w ramach leczenia technikami wspomaganego rozrodu ART) biorąc pod uwagę czynniki takie jak wiek, płeć, rasa lub uszkodzenie narządów.

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

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Brak	BD	BD

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Wady wrodzone	Ryzyko wad wrodzonych, w tym zaburzeń płciowych u niemowląt płci męskiej lub żeńskiej, po wewnątrzmacicznej ekspozycji na egzogeny progesteron podczas ciąży nie zostało jednoznacznie określone.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Odległe w czasie skutki występujące u dzieci po ekspozycji wewnątrzmacicznej	Ryzyko wad wrodzonych, w tym zaburzeń płciowych u niemowląt płci męskiej lub żeńskiej, po ekspozycji na egzogeny progesteron przyjmowany przez matki podczas ciąży nie zostało jednoznacznie określone.

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta (PL). Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań porejestacyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania progesteronu.

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

Główne zmiany planu zarządzania ryzykiem na przestrzeni czasu:

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarz
1.0	14-01-2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Brak <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Brak <u>Brakujące informacje</u> Odległe skutki terapii na dzieci po ekspozycji wewnątrzmacicznej w trakcie ciąży	Pierwsza wersja – nowy wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla progesteronu 400 mg globulki (DCP nr UK/H/6113/001)
2.0	06-07-2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> <u>Brak</u> <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Wady wrodzone	Aktualizacja w oparciu o Raport z oceny końcowej PZR po 70 dniach

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarz
		<u>Brakujące informacje</u> Odległe skutki terapii na dzieci po ekspozycji wewnątrzmacicznej w trakcie ciąży	Dodanie jednego istotnego potencjalnego ryzyka: Wady wrodzone

¹ Strona internetowa Światowej Organizacji zdrowia (WHO)
<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>; dostęp - październik 10.2015

² Hall JE. Hall J.E. Hall, Janet E. Infertility and Contraception. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J Eds. Dennis Kasper, et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill;

³ Sharma R. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reproductive Biology and Endocrinology 2013, 11:66

⁴ Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015 Mar 22.