

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

У структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає 3-тє місце після запальних процесів і міоми матки (доброякісне м'язове новоутворення в стінці матки), вражаючи до 50% жінок зі збереженою менструальною функцією. Протягом останнього десятиліття зростає частота захворюваності на ендометріоз, а також «омолодження» контингенту хворих. Актуальність ендометріозу пов'язана зі значним поширенням захворювання серед дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку та спричиненим ним безпліддям, а також формуванням стійкого больового синдрому, що негативно впливає на якість життя жінки. Перебіг і прогноз ендометріозу є виключно індивідуальним.

Точні дані щодо поширеності захворювання невідомі, проте за оцінками вчених ця патологія зустрічається у 10% жінок у загальній популяції та майже у 50% жінок із безплідністю. Збільшення кількості пологів, подовження менструальних циклів зменшують імовірність розвитку ендометріозу, тоді як відсутність пологів, зниження здатності жінки до дітонародження (фертильності) і подовження інтервалів між вагітностями пов'язані зі збільшенням ризику ендометріозу.

В даний час багато вчених свідчать про те, що ураження зустрічаються в будь-якому віці незалежно від етнічної приналежності і соціально-економічних умов. Більшість хворих на ендометріоз - жінки дітородного віку, хоча захворювання може зустрічатися у підлітків та у жінок в постменопаузі, які отримують замісну гормональну терапію. За відсутності скарг ендометріоз виявляється у 3-43% жінок.

Основними факторами ризику розвитку ендометріозу є тривалий стрес, обмеження рухової активності, хронічні інфекції статевих шляхів, переривання небажаної вагітності, одноманітне нездорове харчування, позбавлене природних антиоксидантів, поганий екологічний стан навколишнього середовища. Для лікування ендометріозу застосовуються медикаментозні (негормональні і гормональні лікарські засоби) та хірургічні методи лікування.

VI.2.2. РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

У базовому клінічному дослідженні ефективності була доведена перевага дієногесту при лікуванні тазового болю, пов'язаного із ендометріозом, у порівнянні з плацебо. Клінічна значимість цього ефекту на візуальній аналоговій шкалі підтверджується істотною різницею (50% і 75% частоти позитивної відповіді на лікування у групі, що отримувала дієногест, та плацебо, відповідно).

Доказами ефективності та безпеки дієногесту при лікуванні ендометріозу стали дані чотирьох основних регуляторних досліджень фази III та IV, проведених в Європі, за участю понад 500 жінок з ендометріозом. Ці чотири дослідження склалися із 24-тижневого дослідження з підбору доз, 24-тижневого дослідження із використанням активного препарату в якості контролю порівняно з аналогом гонадотропін-релізинг гормону (ГнРГ) лейпролід ацетату (у дозі 3,75 мг), 12-тижневого плацебо-контрольованого дослідження, і довгострокового відкритого розширеного дослідження оцінки тривалого лікування дієногестом (до 65 тижнів) у жінок, які завершили плацебо-контрольоване дослідження.

У чотирьох основних європейських дослідженнях застосування дієногесту у дозі 2 мг один раз на добу демонструвало значно вищу ефективність при зменшенні вогнищ ураження, що оцінювалося при лапароскопії, і зменшенні інтенсивності болю, порівняно з плацебо, та ефективність, еквівалентну аналогу ГнРГ.

У Японії було проведено рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове контрольоване дослідження фази III для порівняння ефективності та безпеки дієногесту та інтраназального бусереліну ацетату у пацієнок з ендометріозом. Дослідження показали,

що дієногест такий же ефективний, як і інтраназальний бусереліну ацетат, у полегшенні симптомів ендометріозу, але спричиняє меншу втрату мінеральної щільності кісткової тканини.

VI.2.3. НЕВІДОМІ ДАНІ ЩОДО ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Безпека та ефективність застосування препарату Мітрєн у жінок, які годують груддю, встановлені не були. Невідомо, чи проникає дієногест у грудне молоко, тому лікування препаратом у період годування груддю не рекомендується. Клінічно значущих відмінностей у ефективності дієногесту серед пацієнтів європейської раси та японських пацієнтів не спостерігалось.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні засоби
Серйозна маткова кровотеча	При застосуванні дієногесту існує ризик серйозної маткової кровотечі	Пацієнтки, які мали маткові кровотечі або схильність до кровотечі в анамнезі, мають знаходитися під ретельним спостереженням лікаря, а при розвитку виражених проявів маткової кровотечі слід припинити застосування препарату.
Зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ)	Препарати, які містять високі дози прогестинів, до яких відноситься дієногест, можуть викликати зменшення вироблення естрадіолу та як наслідок зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Під час лікування дієногестом рівень ендogenous (внутрішнього) естрогену знижується помірно.	До початку лікування препаратом Мітрєн, у пацієток, які знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку остеопорозу (період менопаузи, гіпотиреоз, виснаження внутрішніх запасів кальцію в період вагітності й годування грудьми, малорухливий спосіб життя, тривале лікування препаратами кортикостероїдних гормонів (преднізолон та ін.), паління) лікарем повинна бути проведена ретельна оцінка співвідношення користь/ризик.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Депресія	Найчастішими психічними розладами з боку психіки при прийомі дієногесту, про які повідомляли у клінічних дослідженнях та звітах про побічні реакції, були пригнічений настрій та депресія. Також відомим є те, що пацієнтки з ендометріозом мають вищий ризик виникнення депресій порівняно із загальною популяцією. Пацієнтки, які мали депресію в анамнезі, мають знаходитися під ретельним

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 04.04.2020	МІТРЕН, таблетки по 2 мг
	спостереженням лікаря, а при розвитку виражених проявів депресії слід припинити застосування препарату.
Втрата мінеральної щільності кісткової тканини у підлітків	Препарати, які містять високі дози прогестинів, до яких відноситься дієногест, можуть викликати зменшення вироблення естрадіолу та як наслідок зниження мінеральної щільності кісткової тканини у підлітків. Під час лікування дієногестом рівень ендogenous (внутрішнього) естрогену знижується помірно. До початку лікування препаратом Мітррен, у підлітків лікарем повинна бути проведена ретельна оцінка співвідношення користь/ризик.
Позаматкова вагітність	Імовірність позаматкової вагітності у жінок, які використовують для контрацепції препарати, що містять тільки прогестоген, є вищою, ніж у жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви. Тому, якщо Ви мали позаматкову вагітність або порушення функції маткових труб в анамнезі, рішення про застосування препарату Мітррен слід вирішувати тільки після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.
Артеріальна тромбоемболія (АТЕ)	Існує невелика кількість даних щодо існування зв'язку між застосуванням препаратів, що містять тільки прогестоген, і підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда або тромбоемболії судин головного мозку. Ризик серцево-судинних порушень швидше пов'язаний з віком, артеріальною гіпертензією і палінням. При застосуванні препаратів, що містять тільки прогестоген, таких як Мітррен, у жінок, які мають гіпертензію, ризик розвитку інсульту може дещо збільшуватися. При появі вираженої тривалої гіпертензії, що виникає під час застосування препарату, рекомендується відмінити застосування дієногесту та звернутися до лікаря. Артеріальні тромбоемболічні явища (інфаркт міокарда) можуть загрожувати життю або призводити до летальних наслідків. Якщо у Вас існує підозра на спадкову схильність до венозної або артеріальної тромбоемболії, перед початком застосування препарату рекомендується звернутися за консультацією до лікаря.
Венозна тромбоемболія (ВТЕ)	Деякі дослідження свідчать про існування певного, проте не статистично значущого збільшення ризику розвитку венозної тромбоемболії (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), пов'язаного із застосуванням препаратів, що містять тільки прогестоген. Загально визнані фактори, що підвищують ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ), включають: особистий або сімейний анамнез (наприклад, випадки ВТЕ у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці); вік; ожиріння, тривалу іммобілізацію, радикальні хірургічні втручання або травми. У випадку

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 04.04.2020	МІТРЕН, таблетки по 2 мг
---	--------------------------

	тривалої іммобілізації рекомендується припинити застосування препарату Мітррен (при планових операціях – щонайменше за 4 тижні до її проведення) і не починати знову його прийом раніше ніж через 2 тижні після повної реабілітації.
Рак молочної залози	Деякі прогестагени здатні викликати розростання або, навпаки, пригнічувати ріст доброякісних та злоякісних епітеліальних клітин молочної залози. Ефекти прогестинів на ракові клітини залишаються суперечливими. Відомо, що прогестини першого покоління (наприклад, <i>медроксипрогестерону ацетат</i>) підвищують ризик раку молочної залози. Результати досліджень <i>in vitro</i> (поза межами людського організму) свідчать про те, що не всі прогестагени однаково діють на ракові клітини молочної залози. У цих дослідженнях дієногест не посилював розростання клітин в нормальних клітинах молочної залози, але продемонстрував незначний стимулюючий ефект на клітини <i>естроген-рецептор позитивного</i> раку молочної залози, але ці результати не можуть бути екстрапольовані на клінічні ситуації пацієнток з ендометріозом.
Доброякісні та злоякісні пухлини печінки	У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні препарати, подібні до Мітррену, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. Тому у разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці (у частині живота у верхній, середній області відразу під ребрами) та появи ознак внутрішньочеревної кровотечі слід звернутися до лікаря.
Рецидив холестатичної жовтяниці	Рецидив холестатичної жовтяниці (відновлення захворювання після одужання) та/або пов'язаний з холестаазом свербіж, який раніше мав місце під час вагітності або протягом попереднього застосування статевих стероїдних гормонів, вимагає припинення лікування дієногестом.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування в педіатрії	Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату Мітррен у дітей, обмежені. Тому лікарю слід зважити переваги застосування дієногесту та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка.
Тривале лікування	Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату

Мітррен при тривалому застосуванні, обмежені. Тому лікарю слід зважити переваги застосування дієногесту та можливі ризики застосування під час необхідності тривалої терапії.

VI.2.5. РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для даного лікарського засобу Мітррен є Інструкція для медичного застосування що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ (ЗАПЛАНОВАНІ ЗАХОДИ У ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ)

Не застосовано. Ніяких післяреєстраційних досліджень не планується.

VI.2.7. ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	17.10.18 р.	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депресія • Зниження мінеральної щільності кісток <p>Важливі потенційні ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серцево-судинні та цереброваскулярні явища • Позаматкова вагітність • Рак молочної залози • Доброякісні та злоякісні пухлини печінки • Рецидив холестатичної жовтяниці • Артеріальна та венозна тромбоемболія <p>Відсутність інформації</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування у період годування груддю 	—
1.0	19.08.2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депресія • Зниження мінеральної щільності кісток <p>Важливі потенційні ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серцево-судинні та цереброваскулярні явища • Позаматкова вагітність • Рак молочної залози • Доброякісні та злоякісні пухлини печінки • Рецидив холестатичної жовтяниці • Артеріальна та венозна тромбоемболія <p>Відсутність інформації</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування у період годування груддю 	-
1.1	05.02.2024	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серйозна маткова кровотеча • Зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) <p>Важливі потенційні ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депресія 	Ризики оновлено у відповідності до інформації з безпеки дієногесту, що міститься на сайті CMDh та Фінської агенції з лікарських

		<ul style="list-style-type: none"> • Втрата мінеральної щільності кісткової тканини у підлітків • Позаматкова вагітність • Артеріальна тромбоемболія (АТЕ) • Венозна тромбоемболія (ВТЕ) • Рак молочної залози • Доброякісні та злоякісні пухлини печінки • Рецидив холестатичної жовтяниці <p>Відсутність інформації</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування в педіатрії • Тривале лікування 	засобів (Fimea).
1.2	04.04.2024	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серйозна маткова кровотеча • Зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) <p>Важливі потенційні ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депресія • Втрата мінеральної щільності кісткової тканини у підлітків • Позаматкова вагітність • Артеріальна тромбоемболія (АТЕ) • Венозна тромбоемболія (ВТЕ) • Рак молочної залози • Доброякісні та злоякісні пухлини печінки • Рецидив холестатичної жовтяниці <p>Відсутність інформації</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування в педіатрії • Тривале лікування 	–