



# Minister Zdrowia

---

PLPR.050.8.2024.PR  
Warszawa, 12 kwietnia 2024

Pan  
Szymon Hołownia  
Marszałek Sejmu RP

Szanowny Panie Marszałku,

w odpowiedzi na interpelację nr 2090 złożoną przez Państwa Posłów: Jarosława Sachajko, Annę Gembicką i Marka Jakubiaka w sprawie różnic w informowaniu o działaniu tabletki „dzień po” na ulotce dostępnej w Polsce i w USA oraz o niezbywalnym prawie dostępu obywateli do rzetelnej i uczciwej informacji o wpływie takiej tabletki na organizm, Minister Zdrowia przedstawia następujące informacje.

Sposób działania antykoncepcji interwencyjnej zależy przede wszystkim od momentu cyklu, w którym została zastosowana.

Podawanie antykoncepcji interwencyjnej ma głównie na celu przeciwdziałanie owulacji i w ten sposób niedopuszczenie do zapłodnienia.

Mechanizm działania w tym wypadku polega na przeciwdziałaniu lub opóźnieniu „piku” LH, co z kolei prowadzi do braku owulacji. Taki efekt jest podkreślany w większości publikacji dotyczących problemu. Istnieją jednak pewne różnice między Levonorgestrellem (LNG) i octanem ulipristalu (UPA). Pierwszy w wymienionych leków jest uważany za mniej skuteczny.

Podanie LNG na 2 dni przed „pikiem” LH powoduje brak „piku” lub jego opóźnienie. Uważa się, że jeśli LNG zostanie podany już w czasie narastania LH to nie przeciwdziała owulacji. Lek ten zastosowany jednorazowo w dawkach stosowanych w antykoncepcji awaryjnej prawdopodobnie nie wpływa na błonę śluzową macicy (endometrium).

W badaniach in vitro na zwierzętach nie wykazano wpływu LNG na zapłodnienie lub zagnieżdżenie. W rezultacie można założyć, że LNG w ramach antykoncepcji awaryjnej nie działa, jeśli został przyjęty krócej niż 12 godzin przed owulacją lub po owulacji.

„Późne” podanie LNG nie ma negatywnego wpływu na rozwój zarodka. Czas działania leku jako antykoncepcji awaryjnej jest szacowany na 72 godziny (3 dni).

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa 30 mg octanu ulipristalu (UPA) po podaniu doustnym wchłania się w czasie 0,5 do 3 godzin (zależnie od tego czy pacjentka jest na czczo, czy po

jedzeniu) i osiąga stężenie w surowicy krwi  $176 \pm 89$  ng/mL. UPA podany przed owulacją w 100% hamuje wystąpienie jajczkowania poprzez supresję wzrastania pęcherzyka dominującego, opóźnienie jego dojrzewania i supresję poziomu estradiolu w surowicy krwi.

UPA podany na krótko przed owulacją w momencie „piku” LH powoduje, zależnie od momentu podania, brak owulacji w czasie 5-6 dni od zastosowania.

W odniesieniu do wydania pozwolenia na dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego ellaOne, a co za tym idzie, opublikowania zatwierdzonych druków informacyjnych, wskazać należy, że organem wydającym decyzję w przypadku procedury scentralizowanej jest Komisja Europejska, a nie organ krajowy.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie dla produktu ellaOne wydano w UE w 2009 roku, decyzją nr (2009)4049 z 15 Maja 2009 i wówczas w unijnym rejestrze opublikowano treść decyzji Komisji Europejskiej, łącznie z zatwierdzonymi drukami informacyjnymi.

Dane te są dostępne publicznie pod adresem:

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h522.htm>

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotka informacyjna ellaOne została zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków, jako wynik oceny dokumentacji w procedurze scentralizowanej. W pkt. 5.1 ChPL mechanizm działania został opisany jako: „Octan uliprystalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego o wysokim powinowactwie wiązania do tego receptora u ludzi. W przypadku stosowania jako antykoncepcja w sytuacji nagłej, mechanizm działania polega na hamowaniu lub opóźnianiu owulacji poprzez wstrzymanie wyrzutu hormonu lutemizującego (LH).

Dane farmakodynamiczne pokazują, że zażyty nawet bezpośrednio przed spodziewaną owulacją (w momencie gdy poziom LH już zacznie wzrastać) octan uliprystalu jest w stanie opóźnić pęknięcie pęcherzyków przez co najmniej 5 dni w 78,6% przypadków ( $p < 0,005$  w porównaniu z LNG i placebo). (...) Octan uliprystalu ma także wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego i w badaniach in vivo, u zwierząt obserwowano blokowanie receptorów glikokortykosteroidowych. Jednakże u ludzi po wielokrotnym podaniu dawki 10 mg na dobę nie obserwowano takiego wpływu. Lek ma minimalne powinowactwo do receptora androgenowego i nie wykazuje powinowactwa do receptora estrogenowego i mineralokortykosteroidowego u ludzi.”

W ulotce (oznakowaniu) dla ellaOne opublikowanej na stronie internetowej [www.fda.gov](http://www.fda.gov) istotnie znalazło się dodatkowe zdanie dotyczące potencjalnego wpływu octanu uliprystalu na endometrium i w związku z tym na ew. implantację zapłodnionej komórki jajowej.

Niemniej jednak należy zaznaczyć, że potencjalny wpływ octanu uliprystalu na endometrium nie został jednoznacznie potwierdzony, o czym świadczy użyte w amerykańskiej ulotce sformułowanie „may also contribute to efficacy”.

Brak jednoznacznego potwierdzenia, że mechanizm działania octanu uliprystalu dotyczy także wpływu na endometrium, w tym zmniejszenie jego grubości i zwiększenie liczby receptorów progesteronowych, spowodował, że ten opis nie znalazł się w drukach informacyjnych zatwierdzonych przez EMA i Komisję Europejską.

Ocena zapisów w drukach informacyjnych bazuje na wiarygodnych i w pełni potwierdzonych danych naukowych, a nie jedynie na przypuszczeniach.

W przypadku procedury scentralizowanej, jak podano na wstępie, organem wydającym decyzję dla octanu uliprystalu (EllaOne) nie był organ krajowy, tylko Komisja Europejska, natomiast opinię wydała Europejska Agencja Leków i Komitet CHMP

Istotnym jest też fakt, że ulotka opublikowana na stronie amerykańskiej agencji FDA jest datowana na 2010 rok, natomiast druki informacyjne zatwierdzone przez Komisję Europejską zostały opublikowane wraz z decyzją nr (2023)283 z 9 Stycznia 2023.

Druki te są nowelizowane na podstawie aktualnych wyników badań i piśmiennictwa naukowego.

Warto także zaznaczyć, że dla octanu uliprystalu podmiot odpowiedzialny prowadzi rejestr ciąż. Dostęp do tego rejestru ma zarówno pacjentka, jak i lekarz. Rejestr jest dostępny pod adresem: <https://www.ulipristal-pregnancy-registry.com/pl/>. Rejestr ciąż ma na celu zbieranie danych medycznych o wyniku ciąży u kobiet, które stosowały uliprystal w dawce 30 mg zgodnie ze wskazaniami umieszczonymi w ulotce dla pacjenta.

W sytuacji, gdyby pojawiły się nowe dane, wskazujące na konieczność aktualizacji zapisów w drukach informacyjnych, Europejska Agencja Leków, Komitet CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) oraz Komisja Europejską wdrożą odpowiednie procedury, aby taką zmianę przeprowadzić.

Jak wskazano powyżej, druki obowiązujące w UE są rzetelne i aktualne.

Dodatkowo nie bez znaczenia jest fakt, że pomiędzy systemami rejestracyjnymi w krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych występują zasadnicze różnice.

W państwach członkowskich Unii Europejskiej w ocenie naukowej biorą udział eksperci delegowani przez kraje członkowskie UE, a finalna ocena jest dyskutowana w ramach prac Komitetu CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Ocena jest przekazywana do Komisji Europejskiej, czyli do organu finalnie wydającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne we wszystkich krajach UE.

Ocena gospodarki hormonalnej u kobiety, która przyjęła UPA i powiązania z przyjęciem tej substancji podlega analizie lekarza specjalisty. Na gospodarkę hormonalną ma wpływ wiele czynników i dlatego w tej klinicznej kwestii kluczowe znaczenie ma opinia specjalistów – konsultantów krajowych i wojewódzkich z dziedziny ginekologii i położnictwa.

Jednakże, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w ramach prowadzonego krajowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, gromadzi informacje o działaniach niepożądanych. Są one przekazywane do prowadzonego we wszystkich krajach UE systemu monitorowania działań niepożądanych. Podlegają one systematycznej analizie, na wstępie poprzez wykrywanie sygnałów, tj. nieznanych wcześniej działań niepożądanych, a także dzięki analizie danych zgromadzonych w okresowych raportach o bezpieczeństwie.

Jeśli na podstawie zgromadzonych danych zaistnieje konieczność aktualizacji zapisów w drukach informacyjnych, to taka sprawa jest dyskutowana na forum odbywających się co miesiąc spotkań Komitetu ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) i następnie wprowadzana do bieżącej informacji dla fachowego pracownika opieki zdrowotnej (ChPL) i w ulotce dla pacjenta.

Odnosnie do zgłaszanych działań niepożądanych, to dane te są gromadzone we wspólnej bazie danych UE dostępnej także publicznie pod adresem [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu).

Z wyrazami szacunku  
z upoważnienia Ministra Zdrowia  
Maciej Miłkowski  
Podsekretarz Stanu  
/dokument podpisany elektronicznie/