

22 June 2020¹
EMA/PRAC/303280/2020 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Mai 2020

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es kann [hier](#) aufgerufen werden (nur in Englisch).

Neu in die Produktinformation einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text, ist ~~durchgestrichen~~.

1. Baricitinib – Divertikulitis (EPITT-Nr. 19496)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Divertikulitis

In klinischen Studien und aus verschiedenen Datenquellen nach der Markteinführung wurden Fälle von Divertikulitis und gastrointestinaler Perforation berichtet. Baricitinib sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Divertikelerkrankung und insbesondere bei Patienten unter fort dauernder Behandlung mit Begleitmedikamenten, die mit einem erhöhten Divertikulitisrisiko assoziiert sind: nichtsteroidale Entzündungshemmer, Kortikosteroide und Opioide. Patienten mit neu aufgetretenen abdominalen Beschwerden und Symptomen sind unverzüglich zu untersuchen, um eine Divertikulitis oder gastrointestinale Perforation frühzeitig zu erkennen.

4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit „gelegentlich“: Divertikulitis

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

² Some minor amendments were implemented in the product information for hormone replacement therapy (HRT) on 3 August 2020.



Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olumiant beachten?

[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor und während Sie mit Olumiant behandelt werden, wenn Sie:

[...]

- eine Divertikulitis (einer Art von Entzündung des Dickdarms) oder Magen- oder Darmgeschwüre hatten (siehe Abschnitt 4)

Wenn Sie bei sich eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie unverzüglich einen Arzt informieren:

- starke Bauchschmerzen, insbesondere im Zusammenhang mit Fieber, Übelkeit und Erbrechen.

Einnahme von Olumiant zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie vor der Einnahme von Olumiant insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die Ihr Divertikulitisrisiko erhöhen können, wie z. B. nichtsteroidale Entzündungshemmer (werden in der Regel zur Behandlung schmerzvoller und/oder entzündlicher Erkrankungen der Muskeln oder Gelenke angewendet) und/oder Opioide (werden zur Behandlung starker Schmerzen angewendet) und/oder Kortikosteroide (werden in der Regel zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen angewendet) (siehe Abschnitt 4).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

[...]

- Divertikulitis (schmerzvolle Entzündung der kleinen Ausstülpungen in der Darmschleimhaut)

2. Buprenorphin; Buprenorphin, Naloxon – Arzneimittelwechselwirkung mit serotonergen Arzneimitteln, die zu einem Serotonin-Syndrom führen (EPITT-Nr. 19475)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serotonin-Syndrom

Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake

Inhibitoren, SNRI) oder trizyklichen Antidepressiva kann zu einem Serotonin syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotonin syndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotonin syndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Produktnname] sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln vorsichtig angewendet werden:

- Serotonerge Arzneimittel wie MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin Norepinephrine Re-Uptake Inhibitors, SNRI) oder trizykliche Antidepressiva, da das Risiko eines Serotonin syndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Produktnname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie [Produktnname] einnehmen, wenn Sie an folgenden Erkrankungen leiden:

- Depressionen oder andere Erkrankungen, die mit Antidepressiva behandelt werden.
Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit [Produktnname] kann zu einem Serotonin syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, führen (siehe „Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können die Nebenwirkungen von [Produktname] verstärken und in manchen Fällen sehr schwerwiegende Reaktionen hervorrufen. Nehmen Sie während der Einnahme von [Produktname] keine anderen Arzneimittel ein, ohne vorher Rücksprache mit Ihrem Arzt zu halten, insbesondere:

- Antidepressiva wie Moclobemid, Tranylcypromin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertraline, Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Doxepin oder Trimipramin. Diese Arzneimittel können mit [Produktname] in Wechselwirkung treten, und bei Ihnen können Symptome wie unwillkürliche, rhythmische Kontraktionen von Muskeln, einschließlich der Muskeln, die die Bewegung des Auges kontrollieren, Aufgeregtheit, Halluzinationen, Koma, übermäßiges Schwitzen, Zittern, übertriebene Reflexe, erhöhte Muskelanspannung und Körpertemperatur über 38 °C auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn derartige Symptome bei Ihnen auftreten.

3. Hormonersatzbehandlung (HRT)³ – Neue Informationen zum bekannten Brustkrebsrisiko (EPITT-Nr. 19482)

Neuer Text **fett und unterstrichen**.

Vorgeschlagene Änderungen der Referenz-Fach- und Gebrauchsinformation für nur Östrogen enthaltende HRT-Arzneimittel und kombinierte Östrogen-Gestagen-HRT-Arzneimittel

Referenz-Fachinformation für Arzneimittel zur Hormonersatzbehandlung (HRT)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen~~hier~~, die eine kombinierte HRT mit Östrogen und Gestagen ~~und möglicherweise auch~~ oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen

- Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study (WHI)) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Östrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (**1-4**) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Östrogen⁴

- [...] Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

~~Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre~~ **Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.**

[...]

4.8. Nebenwirkungen

Brustkrebsrisiko

- [...]
- Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- [...]

³ Chlorotrianisen; konjugierte Östrogene; konjugierte Östrogene, Bazedoxifen; Dienestrol; Diethylstilbestrol; Estradiol; Estradiol, Norethisteron; Estriol; Estron; Ethinylestradiol; Methallenestril; Moxestrol; Promestrien; Tibolon

⁴ Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

- **Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf** den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und **der bislang** größten **Metaanalyse von prospektiven** epidemiologischen Studien (MWS) dargestellt.

Million Women Study **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien**

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Altersgruppe zu Beginn der HRT (Jahre)	Zusätzliche Fälle Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko und (95 %- KI) [#]	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT- Anwenderinnen über nach 5 Jahren (95 %- KI)
HRT nur mit Östrogen			
50–65	9–12 13,3	1,2	1–2 (0–3) 2,7
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50–65	9–12 13,3	1,7 1,6	6 (5–7) 8,0

*Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in **England im Jahr 2015 bei** entwickelten Ländern **Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

#Gesamtrisikoquotient Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Zusätzliche Fälle Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre) *	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT- Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Östrogen			
50	26,6	1,3	6,9–7,1
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in **England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Referenz-Packungsbeilage für HRT-Arzneimittel

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Produktname> beachten?

[...]

Brustkrebs

Die vorhandenen Daten legen **nahezeigen**, dass die Anwendung einer **Hormonersatzbehandlung (HRT)** mit einer Kombination aus Östrogen und Gestagen sowie möglicherweise **oder** die alleinige Anwendung von Östrogenen zur HRT das Risiko für Brustkrebs erhöhen. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb einiger Jahre **einer 3-jährigen Anwendung**. Nach Beendigung der Behandlung kehrt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (meistens 5 Jahre) wieder zurück auf den Stand bei Nichtanwenderinnen. **Nach Absetzen der HRT nimmt das zusätzliche**

Risiko im Laufe der Zeit ab, das Risiko kann jedoch 10 Jahre oder länger andauern, wenn Sie die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben.

{Zusätzliche Informationen für nur Estrogen enthaltende Arzneimittel}

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die die HRT nur mit Estrogen 5 Jahre lang angewendet haben, wurde nur eine geringe bzw. keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos festgestellt.

Zum Vergleich

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 79~~54~~ Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum im Durchschnitt etwa 9 ~~13~~ bis 17 Fälle von Brustkrebs pro 1.000 Frauen diagnostiziert.

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT nur mit Östrogen über einen Zeitraum von 5 Jahren beginnen, treten 16 bis 17 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. 0 bis 3 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT mit Östrogen und Gestagen über einen Zeitraum von 5 Jahren beginnen, treten 21~~13~~ bis 23 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. zusätzliche 4 bis 6 Fälle).

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 10-Jahres-Zeitraum im Durchschnitt etwa 27 Fälle von Brustkrebs pro 1.000 Frauen diagnostiziert.

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT nur mit Östrogen über einen Zeitraum von 10 Jahren beginnen, treten 34 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. zusätzliche 7 Fälle).

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT mit Östrogen und Gestagen über einen Zeitraum von 10 Jahren beginnen, treten 48 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. 21 zusätzliche Fälle).

Vorgeschlagene Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen von HRT-Arzneimitteln, bei denen es sich um vaginal angewendete Östrogene handelt, deren systemische Exposition innerhalb der postmenopausalen Konzentrationen bleibt

Anhang für die Referenz-Fachinformation für HRT-Arzneimittel

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brustkrebs

Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse weist auf kein zusätzliches Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Anamnese hin, die niedrig dosierte Östrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Östrogene das Wiederauftreten von Brustkrebskrankungen fördert. Die allgemeine Evidenz deutet auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die eine kombinierte systemische HRT mit Estrogen und Progestagen und möglicherweise auch eine systemische HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

4.8. Nebenwirkungen

Klasseneffekte im Zusammenhang mit der systemischen HRT

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Progestagen-Therapie über einen längeren Zeitraum als 5 Jahre erhalten, wird über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Bei Anwenderinnen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, ist das erhöhte Risiko erheblich geringer als bei Patientinnen, die Estrogen-Progestagen-Kombinationen erhalten.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4)
- Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden im Folgenden präsentiert.

Million Women study – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren* ^[1]	Relatives Risiko und 95%-KI#	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%-KI)
Estogene alleine zur HRT			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

#Gesamtrisikoquotient Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

US-WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%-KI)
Nur konjugiertes equines Estrogen (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)* ^[2]

Anhang für die Referenz-Packungsbeilage für HRT-Arzneimittel

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <X> beachten?

[...]

HRT und Krebs

Hormonersatzbehandlung (HRT)-Arzneimittel, die im Blut zirkulieren, gehen mit den folgenden Risiken einher. <X> ist allerdings zur lokalen Behandlung in der Vagina vorgesehen und wird nur in sehr geringem Maße in das Blut aufgenommen. Es ist relativ unwahrscheinlich, dass sich die nachstehend genannten Erkrankungen während der Behandlung mit <X> verschlimmern oder erneut auftreten, aber Sie sollten sich an Ihren Arzt wenden, wenn Sie Bedenken haben.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse legen nahe, dass die Einnahme **Anwendung von <X>** einer HRT mit Estrogen und Progestagen und möglicherweise auch einer HRT nur mit Estrogen das Brustkrebsrisiko

*^[1]Bezogen auf Ausgangs-Inzidenzraten in entwickelten Ländern

*^[2] *WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, in der kein erhöhtes Brustkrebsrisiko gezeigt wurde

bei Frauen, die in der Vergangenheit keinen Brustkrebs hatten, nicht erhöht. Es ist nicht bekannt, ob <X> bei Frauen, die in der Vergangenheit Brustkrebs hatten, sicher angewendet werden kann. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb weniger Jahre. Das Risiko normalisiert sich jedoch innerhalb einiger Jahre (maximal 5) nach Behandlungsende.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Erkrankungen werden bei Frauen, die im Blut zirkulierende HRT-Arzneimittel anwenden, häufiger beobachtet als bei Frauen, die keine HRT anwenden. Diese Risiken treffen in geringerem Maße auf vaginal verabreichte Behandlungen wie <X> zu:

- **Brustkrebs;**

Vorgeschlagene Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation von Duavive (konjugierte Östrogene/Bazedoxifen)

Fachinformation

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf **zeigen** ein insgesamt möglicherweise erhöhtes, von der Anwendungsdauer **der HRT** abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen, die **Estrogen-Monotherapie** nur **Östrogene zur HRT** anwenden.

[...]

Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose **bei Anwenderinnen von Östrogen-Monotherapien** gezeigt, das jedoch **wesentlich⁵** niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8). Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre **Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass** nach Behandlungsende **das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.**

[...]

4.8. Nebenwirkungen

Brustkrebs⁶

Das mit der alleinigen Anwendung von Östrogenen einhergehende Brustkrebsrisiko wird in mehreren Studien beschrieben. Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). **Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf** den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und **der bislang** größten **Metaanalyse von prospektiven** epidemiologischen Studien (MWS) dargestellt.

⁵ "Substantially" was missing in the document initially published on 23 June 2020.

⁶ Harmonised with the current product information for Duavive.

US-WHI-Studie zur Östrogen-Monotherapie (ET) – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 ET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
Östrogen-Monotherapie (CE)			
50–79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*

*WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

Million Women Study **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien** (Estradiol-Monotherapie) –

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Altersgruppe zu Beginn der HRT (Jahre)	Zusätzliche Fälle <u>Inzidenz</u> pro 1.000 Nicht-Anwenderinnen über 5 Jahre (<u>50–54 Jahre</u>)*	Relatives Risiko#	Zusätzliche Fälle pro 1.000 <u>HRT</u> ET-Anwenderinnen <u>über</u> nach 5 Jahren (95% KI)
Estradiol-Monotherapie Östrogen-Monotherapie			
50–65	9–12 13,3	1,2	1–2 (0–3) 2,7

*Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in den Industrieländern **in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27**

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	<u>Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)</u> *	Relatives Risiko	<u>Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren</u>
			Nur Östrogen
50	26,6	1,3	7,1

*Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DUAVIDE beachten?

[...]

DUAVIDE und Krebs

Brustkrebs

Es gibt Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Brustkrebsrisiko bei alleiniger Anwendung von Östrogenen zur **Hormonersatzbehandlung** (HRT). Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb **weniger Jahre einer 3-jährigen Anwendung**. Nach Beendigung der Behandlung kehrt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (meistens 5 Jahre) wieder zurück auf den Stand bei Nichtanwenderinnen. **Nach Absetzen der HRT nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, das erhöhte Risiko kann jedoch 10 Jahre oder länger andauern, wenn Sie die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben.** Bei Frauen, die eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten 5 Jahre lang anwenden, wurde kein oder nur ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen.

[...]

Vorgeschlagene Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation von Tibolon

The translations of the product information changes for tibolone will be published on 6 July 2020.

4. Mirtazapin – Amnesie (EPITT-Nr. 19506)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.8. Nebenwirkungen

Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit „Häufig“: Amnesie*

*In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach Absetzen des Arzneimittels.

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „Häufig“: Gedächtnisprobleme, die in den meisten Fällen nach Behandlungsende abklangen.

5. Mirtazapin – Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19565)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Nebenwirkungen an der Haut

Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCARs), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrose (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis und Erythema multiforme, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit <Mirtazapin>-Behandlungen berichtet.

Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit <Mirtazapin> unverzüglich beendet werden.

Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von <Mirtazapin> eine dieser Reaktionen entwickelt, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit <Mirtazapin> zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurde über schwere Hautreaktionen (SCARs), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrose (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis und Erythema multiforme, im Zusammenhang mit <Mirtazapin>-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Häufigkeit: nicht bekannt

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Mirtazapin> beachten?

NEHMEN SIE <Mirtazapin> NICHT EIN BZW. INFORMIEREN SIE IHREN ARZT VOR DESSEN EINNAHME:

Falls Sie nach der Einnahme von <Mirtazapin> oder (einem) anderen Arzneimittel(n) schon einmal einen schweren Hauthausschlag oder Hautabschuppungen, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund hatten.

Bei der Anwendung von <Mirtazapin> ist besondere Vorsicht geboten:

Im Zusammenhang mit der Anwendung von <Mirtazapin> wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen an der Haut, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrose (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet. Brechen Sie die Anwendung ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schweren Hautreaktionen bei sich bemerken.

Wenn bei Ihnen jemals schwere Hautreaktionen aufgetreten sind, darf die Behandlung mit <Mirtazapin> nicht wieder aufgenommen werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Brechen Sie die Anwendung von Mirtazapin ab und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

Häufigkeit nicht bekannt:

- Rötliche Flecken am Rumpf (diese sind zielscheibenähnliche Flecken oder kreisförmig, oft mit zentraler Blasenbildung), Abschälen der Haut, Geschwüre im Mund, im Rachen, in der Nase, an den

Genitalien und an den Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose).

- Großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom).

6. Sertraline – Mikroskopische Kolitis (EPITT-Nr. 19513)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit „nicht bekannt“: Mikroskopische Kolitis

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Entzündungen des Dickdarms (Durchfall verursachend)