



22 June 2020¹
EMA/PRAC/303271/2020 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 11–14 maja 2020 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Dokument jest dostępny [tutaj](#) (wyłącznie w angielskiej wersji językowej).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, jest podkreślony. Bieżący tekst, który ma być usunięty, jest ~~przekreślony~~.

1. Barycytynib – zapalenie uchyłków (EPITT nr 19496)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego. Barycytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwałe leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit

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.



Częstość „niezbyt często”: zapalenie uchyłków

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Olumiant

[...]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia lekiem Olumiant lub w jego trakcie, jeśli:

[...]

- pacjent miał kiedyś zapalenie uchyłków (rodzaj zapalenia jelita grubego) lub wrzody żołądka bądź jelit (patrz punkt 4).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- silny ból brzucha, szczególnie z jednocześnie występującą gorączką, nudnościami i wymiotami.

Lek Olumiant a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent powinien w szczególności poinformować lekarza lub farmaceutę przed zastosowaniem leku Olumiant, jeśli przyjmuje:

- leki, które mogą zwiększać ryzyko zapalenia uchyłków, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwykle stosowane w leczeniu bólu lub stanów zapalnych mięśni albo stawów) i (lub) opioidy (stosowane w leczeniu silnego bólu), i (lub) kortykosteroidy (zazwyczaj stosowane w leczeniu stanów zapalnych) (patrz punkt 4).

4. Możliwe działania niepożądane

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

[...]

- zapalenie uchyłków (bolesny stan zapalny małych kieszonek znajdujących się w wyściółce jelita)

2. Buprenorfina; buprenorfina, nalokson – interakcja z lekami serotonergicznymi prowadząca do zespołu serotoninowego (EPITT nr 19475)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie leku [nazwa własna] i innych leków serotonergicznymi, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego

serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotonergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lek [nazwa własna] należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania:

- serotonergicznym produktów leczniczym, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [nazwa własna] należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- depresja lub inne choroby, które leczy się za pomocą leków przeciwdepresyjnych.
Stosowanie tych leków jednocześnie z lekiem [nazwa własna] może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt „Lek [nazwa własna] a inne leki”).

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą nasilać działania niepożądane leku [nazwa własna], a czasem powodować bardzo ciężkie reakcje. W czasie przyjmowania leku [nazwa własna] nie należy bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem przyjmować innych leków, w szczególności:

- leków przeciwdepresyjnych, takich jak moklobemid, tranilcypromina, cytalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, doksepina lub trimipramina. Leki te mogą wchodzić w interakcje z lekiem [nazwa własna] i wywoływać objawy, takie jak mimowolne, rytmiczne skurcze mięśni, w tym mięśni warunkujących ruchy gałki ocznej, pobudzenie, omamy, śpiączka, nadmierna potliwość, drżenie, wzmożenie odruchów, zwiększone napięcie mięśniowe, temperatura ciała powyżej 38°C. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem.

3. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)³ – nowe informacje na temat znanego ryzyka raka piersi (EPITT nr 19482)

Nowy tekst czcionką **pogrubioną z podkreśleniem**.

Proponowane zmiany w głównej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotce dla pacjenta (ulotka) estrogenowych i skojarzonych estrogenowo-progestagenowych produktów HTZ

Główna ChPL dla produktów HTZ

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rak piersi

Wszystkie dane ~~wskazują na~~ **potwierdzają** zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu, ~~a przypuszczalnie także~~ **lub** samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

- Randomizowane, kontrolowane placebo badanie (Women's Health Initiative study (WHI) oraz **metaanaliza prospektywnych** badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 **(1-4)** latach (patrz punkt 4.8).

HTZ estrogenowa⁴

- [...] W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi. Ten przyrost ryzyka był **znacznie** mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie ryzyka uwidacznia się po kilku latach stosowania leczenia, lecz wraca do poziomu wyjściowego w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat **Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dotądowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.**

[...]

4.8. Działania niepożądane

Ryzyko raka piersi

- [...]
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest **znacznie** mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.
- [...]
- **Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie ~~W~~ wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych (MWS) przedstawiono poniżej.**

³ Chlorotrianizen; skoniugowane estrogeny; skoniugowane estrogeny, bazedoksyfen; dienestrol; dietylostylbestrol; estradiol; estradiol, noretysterone; estriol; estron; etynyloestradiol; metalenestryl; moksestrol; promestrien; tibolon

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

Badanie „Million Women Study“ **Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych**

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

| Wiek <u>na</u> <u>początku</u> <u>HTZ</u> zakres (lata) | Dodatkowe przypadki Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)* | Współczynnik ryzyka i 95% CI# | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu po 5 latach (95% CI) |
|---|--|-------------------------------|--|
| HTZ estrogenowa | | | |
| 50-65 | 9-12 13,3 | 1,2 | 1-2 (0-3) 2,7 |
| Skojarzenie estrogen-progestagen | | | |
| 50-65 | 9-12 13,3 | 1,7 1,6 | 6 (5-7) 8,0 |

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w **Anglii w 2015 r. u** krajach rozwiniętych **kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)**.

Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, lecz zwiększa się z czasem trwania leczenia

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

| Wiek <u>na</u> <u>początku</u> <u>HTZ</u> (lata) | Dodatkowe przypadki Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat) * | Współczynnik ryzyka | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach |
|---|--|---------------------|---|
| HTZ estrogenowa | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 6,9-7,1 |
| Skojarzenie estrogen-progestagen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Wzorcowa ulotka dotycząca produktów stosowanych w HTZ

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa własna>

[...]

Rak piersi

Dane wskazują **potwierdzają**, że przyjmowanie **hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)** w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu, a **przypuszczalnie także lub** samego estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po kilku **3** latach **stosowania HTZ**. Jednak poziom ryzyka wraca do normy w ciągu kilku lat (najczęściej 5 lat) po zakończeniu leczenia. **Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.**

{Dodatkowe informacje na temat produktów estrogenowych}

U kobiet po usunięciu macicy, które stosują wyłącznie estrogeny w ramach HTZ przez 5 lat, nie wykazano wzrostu ryzyka lub wykazano niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku od 50 do ~~54~~⁷⁹ lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio ~~9~~¹³ do 17 na 1000 kobiet w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 16–17 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 0 do 3 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od ~~50~~⁷⁹ lat, które **rozpoczną pięcioletnią** przyjmują estrogenowo-progestagenową HTZ w ciągu 5 lat, liczba zachorowań wyniesie ~~21~~¹³ do ~~23~~ na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 4 do ~~6~~⁸ przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 27 na 1000 kobiet w okresie 10 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 34 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 7 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 48 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 21 przypadków).

Proponowane zmiany w ChPL i ulotce produktów stosowanych w HTZ w postaci stosowanych dopochwowo estrogenów, w przypadku których narażenie ogólnoustrojowe utrzymuje się w zakresie pomenopauzalnym

Załącznik do wzorcowej ChPL dotyczącej HTZ

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi. Wszystkie dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu, a przypuszczalnie także samego estrogenu stosowanego ogólnoustrojowo, które wzrasta w zależności od czasu trwania HTZ.

Zwiększone ryzyko uwidacznia się po kilku latach leczenia, ale powraca do wartości wyjściowych po kilku (maksymalnie pięciu) latach po przerwaniu leczenia.

4.8. Działania niepożądane

Efekt klasy związany z ogólnoustrojową HTZ

Ryzyko raka piersi

- U kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez ponad 5 lat zgłasza się nawet 2-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi.
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest znacznie mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania leczenia (patrz punkt 4.4).

- Wyniki największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS) przedstawiono poniżej.

Badanie „Million Women Study” – oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia

| Zakres wieku (lata) | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat* ^[1] | Współczynnik ryzyka i 95% CI# | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI) |
|------------------------|--|-------------------------------|---|
| HTZ estrogenowa | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,2 | 1–2 (0–3) |

Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, lecz zwiększa się z czasem trwania leczenia

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Badania WHI prowadzone w Stanach Zjednoczonych – dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia

| Zakres wieku (lata) | Zapadalność na 1000 kobiet w grupie przyjmującej placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI) |
|----------------------------------|--|------------------------------|---|
| Wyłącznie estrogeny (CEE) | | | |
| 50–79 | 21 | 0,8 (0,7–1,0) | -4 (-6–0)* ^[2] |

Załącznik do wzorcowej ulotki dotyczącej HTZ

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <X>

[...]

HTZ a nowotwory

Opisane niżej zagrożenia dotyczą stosowanych w ramach **hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)** leków, które krążą we krwi. Natomiast lek <X> przeznaczony jest do stosowania miejscowo w pochwie i wchłania się do krwi w bardzo niewielkim stopniu. Pogorszenie lub nawrót wspomnianych niżej zaburzeń w trakcie stosowania leku <X> jest mniej prawdopodobne, ale w razie jakichkolwiek obaw należy zgłosić się do lekarza.

Rak piersi

Dane wskazują, że przyjmowanie **stosowanie leku <X>** HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu i ewentualnie także samego estrogenu **nie** zwiększa ryzyka wystąpienia raka piersi **u kobiet, które nigdy wcześniej na niego nie chorowały. Nie wiadomo, czy lek <X> może być bezpiecznie stosowany u kobiet, które chorowały na raka piersi.** To dodatkowe ryzyko zależy od czasu stosowania HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po kilku latach. Jednak poziom ryzyka wraca do normy w ciągu kilku lat (najczęściej 5 lat) po zakończeniu leczenia.

4. Możliwe działania niepożądane

Wymienione niżej schorzenia zgłaszane są częściej u kobiet stosujących w ramach HTZ leki, które krążą we krwi, niż u kobiet, które nie stosują HTZ. Ryzyko to w mniejszym stopniu dotyczy leków podawanych dopochwowo, takich jak <X>:

- rak piersi;

^[1] *Na podstawie wyjściowej zapadalności w krajach rozwiniętych

^[2] *Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, u których nie wykazano zwiększenia ryzyka raka piersi

Proponowane zmiany w ChPL i ulotce leku Duavive (skoniugowane estrogeny i bazedoksyfen)

ChPL

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rak piersi

Wszystkie dane ~~wskazują~~ **potwierdzają**, że u kobiet przyjmujących **HTZ w postaci same-estrogeny samych estrogenów** ryzyko wystąpienia raka piersi może być zwiększone w zależności od czasu leczenia **trwania HTZ**.

[...]

W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi **u pacjentek stosujących same estrogeny**. Ten przyrost ryzyka był ~~znacznie~~⁵ mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie ryzyka ~~uwidacznia się po kilku latach stosowania leczenia, lecz wraca do poziomu wyjściowego w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat~~ **Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii, dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.**

[...]

4.8. Działania niepożądane

Ryzyko raka piersi

Ryzyko wystąpienia raka piersi związane ze stosowaniem estrogenów w monoterapii określono na podstawie danych z kilku badań klinicznych. Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest ~~znacznie~~ mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen. Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania leczenia (patrz punkt 4.4). **Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie w** Wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej **metaanalizy** prospektywnych badań ~~in~~ epidemiologicznych (MWS) – przedstawiono poniżej.

Grupa przyjmująca same estrogeny (ET) w badaniu WHI prowadzonym w Stanach Zjednoczonych – dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia.

| Zakres wieku (lata) | Zapadalność na 1000 kobiet w grupie przyjmującej placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących ET w ciągu 5 lat (95%CI) |
|--------------------------|--|------------------------------|---|
| Tylko estrogen CE | | | |
| 50–79 | 21 | 0,8 (0,7–1,0) | -4 (-6–0)* |

*Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, u których nie wykazano zwiększenia ryzyka raka piersi

Badanie „Million Women Study” **Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych** (grupa przyjmująca sam-estradiol) –

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

Oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

| Wiek na początku HTZ zakres (lata) | Dodatkowe przypadki Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)* | Współczynnik ryzyka# | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ ET w ciągu po 5 latach (95% CI) |
|---|--|----------------------|--|
| | | Tylko estradiol | Tylko estrogen |
| 50-65 | 9-12 13,3 | 1,2 | 1-2 (0-3) 2,7 |

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w krajach rozwiniętych **w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27.**

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, lecz zwiększa się z czasem trwania leczenia.

Oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

| Wiek na początku HTZ (lata) | Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat)* | Współczynnik ryzyka | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach |
|------------------------------------|---|---------------------|---|
| | | | Tylko estrogen |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27.

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Ulotka

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DUAVIVE

[...]

Lek DUAVIVE a rak

Rak piersi

Dowody naukowe wskazują **potwierdzają**, że przyjmowanie samych estrogenów w ramach **hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)** może zwiększać zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po kilku **3** latach **stosowania terapii**. Jednak poziom ryzyka wraca do normy w ciągu kilku lat (najczęściej 5 lat) po zakończeniu leczenia. **Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.** U kobiet, które stosują wyłącznie estrogeny w ramach HTZ przez 5 lat, nie wykazano wzrostu ryzyka lub wykazano niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi.

[...]

Proponowane zmiany w ChPL i ulotce tibolonu

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

4. Mirtazapina – amnezja (EPITT nr 19506)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8. Działania niepożądane

Tabela NDL – zaburzenia układu nerwowego

Częstość występowania „często”: amnezja*

* W większości przypadków zaburzenie ustępowało po odstawieniu leku.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość występowania „często”: zaburzenia pamięci, które w większości przypadków ustępowały po zaprzestaniu leczenia.

5. Mirtazapina – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (EPITT nr 19565)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poważne niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem <mirtazapiną> notowano poważne niepożądane reakcje skórne (SCAR), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy.

Jeśli wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy powyższych reakcji, należy natychmiast odstawić <mirtazapinę>.

Jeżeli którakolwiek z powyższych reakcji wystąpiła u pacjenta w związku ze stosowaniem <mirtazapiny>, leczenia tego nie należy nigdy więcej u niego wznawiać.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W związku z leczeniem <mirtazapiną> zgłaszano poważne niepożądane reakcje skórne (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze odwarstwianie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), pęcherzowe zapalenie skóry i rumień wielopostaciowy, mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Tabela NDL – zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

Częstość występowania: częstość nieznana

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem <mirtazapiny>

NIE NALEŻY PRZYJMOWAĆ <mirtazapiny> LUB PRZED PRZYJĘCIEM <mirtazapiny> NALEŻY SKONSULTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM:

Jeśli kiedykolwiek po przyjęciu <mirtazapiny> lub innych produktów leczniczych u pacjenta wystąpiły wysypka skórna o dużym nasileniu albo łuszczenie się skóry, tworzenie się pęcherzy lub zmiany w jamie ustnej.

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując <mirtazapinę>:

W związku ze stosowaniem <mirtazapiny> notowano poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) i reakcję polekową z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS). Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli w związku z tymi poważnymi reakcjami skórnymi u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych w punkcie 4.

Jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła poważna reakcja skórna, nie należy wznawiać leczenia <mirtazapiną>.

4. Możliwe działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie mirtazapiny i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jednego z następujących ciężkich działań niepożądanych:

Częstość nieznana:

- czerwonawe plamy na tułowi w kształcie tarczy celowniczej lub okrągłe, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Występowanie takich poważnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka);
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

6. Sertralina – mikroskopowe zapalenie jelita grubego (EPITT nr 19513)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit

„Częstość nieznana”: Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zapalenie okrężnicy (powodujące biegunkę)