



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/303265/2020 Corr<sup>2</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Új kísérőirat szövegezés – Kivonatok a PRAC szignálokkal kapcsolatos ajánlásaiból

A PRAC 2020. május 11-14-i ülésén elfogadva

Az ebben a dokumentumban található kísérőiratokhoz kidolgozott szövegek „A PRAC ajánlása a szignálokkal kapcsolatban” című dokumentumból származnak, amely a PRAC kísérőiratok frissítésével kapcsolatos ajánlásainak teljes szövegét, valamint a szignálok kezelésével kapcsolatos általános iránymutatást tartalmaz. A teljes szöveg [itt](#) található (csak angolul).

Az újonnan a kísérőiratokhoz adandó szövegrészek aláhúzással vannak megjelölve. A törlésre jelölt jelenleg létező szövegrészek ~~áthúzással~~ vannak megjelölve.

### 1. Baricitinib – Diverticulitis (EPITT no 19496)

#### Alkalmazási előírás

##### 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Diverticulitis

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő jelentésekben diverticulitis és gastrointestinalis perforatio eseteiről számoltak be. A baricitinibet óvatosan kell alkalmazni diverticulosisban szenvedőknél, és különösen az olyan betegeknél, akik tartósan kapnak egyidejűleg olyan gyógyszert is, amellyel fokozott a diverticulitis kockázata – nem-szteroid gyulladásgátlót, kortikoszteroidot vagy opioidot. Azokat a betegeket, akiknél újonnan kialakult abdominalis jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul ki kell vizsgálni a diverticulitis vagy gastrointestinalis perforatio korai diagnosztizálása érdekében.

##### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

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



„Nem gyakori” előfordulási gyakoriság: diverticulitis

### **Betegtájékoztató**

2. Tudnivalók az Olumiant szedése előtt

[...]

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Olumiant-kezelés előtt és alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

[...]

- korábban volt már divertikulitisz nevű betegsége (ez a vastagbélgyulladás egyik fajtája), illetve gyomorfekélye vagy bélfekélye (lásd 4. pont)

Amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz:

- súlyos hasi fájdalom, különösen ha láz, hányinger és hányás kíséri.

Egyéb gyógyszerek és az Olumiant

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Olumiant szedése előtt, ha Ön a következők bármelyikét szedi:

- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a divertikulitisz kialakulásának kockázatát, mint például a nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (általában az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással járó betegségeinek kezelésére alkalmazzák) és/vagy opioidok (súlyos fájdalom csillapítására alkalmazzák) és/vagy kortikoszteroidok (általában gyulladással járó betegségeik kezelésére alkalmazzák) (lásd 4. pont).

4. Lehetséges mellékhatások

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

[...]

- divertikulitisz (a bél falán lévő kis, zsebszerű kitüremkedések fájdalmas gyulladása)

## **2. Buprenorfin, buprenorfin, naloxon – Szerotonin-szindrómához vezető gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás szerotonerg gyógyszerekkel (EPITT no 19475)**

### **Alkalmazási előírás**

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Szerotonin-szindróma

A(z) [terméknév] és más szerotonerg szerek, például a MAO-gátlók, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), a szerotonin-norepinefrin visszavételgátlók (SNRI-k) vagy a triciklusos antidepresszánsok egyidejű alkalmazása szerotonin-szindrómát okozhat, ami potenciálisan életveszélyes állapot (lásd 4.5 pont).

Ha klinikailag indokolt más szerotonerg szerek egyidejű alkalmazása, ajánlott a beteg gondos megfigyelése, különösen a kezelés megkezdésekor és minden dózisemeléskor.

A szerotonin-szindróma tünetei közé tartozhatnak a mentális állapot változásai, a vegetatív labilitás, neuromuscularis rendellenességek és/vagy gastrointestinalis tünetek.

Amennyiben szerotonin-szindróma gyanúja merül fel, a tünetek súlyosságától függően mérlegelni kell a dózis csökkentését vagy a kezelés leállítását.

#### 4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A(z) [terméknév] az alábbiakkal együtt elővigyázatossággal alkalmazandó:

- Szerotonerg gyógyszerek, például a MAO-gátlók, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), a szerotonin-norepinefrin visszavételgátlók (SNRI-k) vagy a triciklusos antidepresszánsok, ugyanis ekkor fokozódik a potenciálisan életveszélyes állapotot jelentő szerotonin-szindróma kockázata (lásd 4.4 pont).

### **Betegtájékoztató**

#### 2. Tudnivalók a(z) [terméknév] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) [terméknév] szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi betegségek fennállnak Önnél:

- Depresszió vagy más olyan állapot, amelyet antidepresszánsokkal kezelnek.

Ezeknek a gyógyszereknek a [terméknév]-val/vel együtt történő alkalmazása szerotonin-szindrómához vezethet, amely akár életveszélyes is lehet (lásd „Egyéb gyógyszerek és a(z) [terméknév]”).

Egyéb gyógyszerek és a(z) [terméknév]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszerek szedése fokozhatja a(z) [terméknév] mellékhatásait, és egyes esetekben nagyon súlyos reakciókat okozhat. A(z) [terméknév] szedése közben ne szedjen semmilyen más gyógyszert úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával, különösen az alábbiakat:

- antidepresszánsok, például moklobemid, tranilcipromin, citalopram, eszitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, szertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptilin, doxepin vagy trimipramin. Ezek a gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a(z) [terméknév]-val/vel, és Ön olyan tüneteket tapasztalhat, mint például az izmok akaratlan, ritmikus összehúzódása (beleértve a szemmozgató izmokat), izgatottság, hallucinációk, kóma, fokozott verejtékezés, remegés, a reflexek túlműködése, fokozott izomfeszülés, 38 °C feletti testhőmérséklet. Ha ilyen tüneteket észlel, forduljon kezelőorvosához.

### 3. Hormonpótló kezelés<sup>3</sup> – Új információk az emlőrák ismert kockázatáról (EPITT no 19482)

Az új szövegrészeket **félkövér aláhúzott betűtípus jelöli**.

#### **A csak ösztrogénre és a kombinált ösztrogén-progesztogén hormonpótló készítményekre vonatkozó alap (core) alkalmazási előírás és betegtájékoztató javasolt módosításai**

##### **Hormonpótló készítményekre vonatkozó alap (core) alkalmazási előírás**

##### 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

###### Emlőrák

Az átfogó bizonyítékok az emlőrák fokozott kockázatát **mutatták ki** a ~~csak~~ ösztrogén-progesztogén ~~és valószínűleg kombinációt~~ **mutatták ki** vagy a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést kapó nőknél, amely függ a hormonpótló kezelés időtartamától.

###### Kombinált ösztrogén-progesztogén kezelés

- A randomizált, placebokontrollos vizsgálat (Women’s Health Initiative study, (WHI) és **prospektív** epidemiológiai vizsgálatok **metaanalízise** következetesen azt állapítja meg, hogy megnövekedett az emlőrák kockázata a kombinált ösztrogén-progesztogén tartalmú hormonpótló kezelést kapó nőknél, ami körülbelül 3 **(1-4)** év után válik nyilvánvalóvá (lásd 4.8 pont).

###### Csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés<sup>4</sup>

- [...] A megfigyeléses vizsgálatokban többnyire a diagnosztizált emlőrák kockázatának kismértékű növekedéséről számoltak be, ami azonban **jelentősen** alacsonyabb volt, mint az ösztrogén-progesztogén kombinációkat szedők esetében (lásd 4.8 pont).

A többlet kockázat néhány éves alkalmazás után válik nyilvánvalóvá, azonban **Egy nagy volumenű metaanalízis eredményei azt mutatták, hogy** a kezelés leállítását követően néhány (legfeljebb öt) éven belül visszatér a kiindulási értékre. **a fokozott kockázat idővel csökken, és a kiindulási értékre való visszatérés időtartama a korábbi hormonpótló kezelés időtartamától függ. Ha a hormonpótló gyógyszert több mint 5 évig szedték, a kockázat 10 évig vagy azon túl is fennállhat.**

[...]

##### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

###### Az emlőrák kockázata

- [...]
- A csak ösztrogént tartalmazó kezelést alkalmazók fokozott kockázata **jelentősen** kisebb, mint az ösztrogén-progesztogén kombináció esetén.
- [...]

<sup>3</sup> Klorotrianizén; konjugált ösztrogének; konjugált ösztrogének, bazedoxifen; dienösztról; dietilsztilbesztról; ösztradiol; ösztradiol, noretiszteron; ösztriol; ösztron; etinilösztradiol; metallenesztril; moxesztról; promesztrién; tibolon

<sup>4</sup> Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word “substantially”.

- A legnagyobb randomizált, placebokontrollos vizsgálatnak (a WHI vizsgálatnak) és a legnagyobb **prospektív** epidemiológiai vizsgálatok **legnagyobb volumenű metaanalízisének** (MWS) eredményeit **n alapuló abszolút kockázatbecsléseket** az alábbiakban mutatjuk be.

Egymillió nőt érintő **Prospektív epidemiológiai vizsgálatok legnagyobb metaanalízise**

**Az emlőrák becsült többletkockázata 5 éves alkalmazás után 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nőknél**

Életkortartomány <b>a hormonpótló kezelés kezdetekor</b> (év)	Új esetek száma <b>Incidencia</b> hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó 1000 nőre vetítve, 5 éves időtartam alatt <b>(50–54 éves)*</b>	Kockázati arány-és 95%-os- <b>CI</b>	Többletesetek száma hormonpótló kezelést alkalmazó 1000 nőre vetítve 5 év alatt <b>után</b> (95%-os- <b>CI</b> )
<b>Csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés</b>			
50–65	9–12 <b>13,3</b>	1,2	1–2 (0–3) <b>2,7</b>
<b>Kombinált ösztrogén-progesztogén</b>			
50–65	9–12 <b>13,3</b>	1,7 <b>1,6</b>	6 (5–7) <b>8,0</b>

\*A fejlett országokban **Angliában 2015-ben 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nők körében** megfigyelt kiindulási incidenciarányok alapján.

# Teljes kockázati arány. A kockázati arány nem állandó, hanem az alkalmazás időtartamának növekedésével párhuzamosan növekszik.

Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU országokban, az emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.

**Az emlőrák becsült járulékos kockázata 10 éves alkalmazás után 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nőknél**

Életkor a <b>hormonpótló kezelés kezdetekor</b> (év)	<b>Többlet esetek Incidencia</b> hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó <b>1000 nőre vetítve 10 év alatt (50–59 éves) *</b>	Kockázati arány	Többletesetek száma hormonpótló kezelést alkalmazó <b>1000 nőre vetítve 10 év után</b>
<b>Csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,3</b>	<b>6,9–7,1</b>
<b>Kombinált ösztrogén-progesztogén</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,8</b>	<b>20,8</b>

\***Angliában 2015-ben 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nők körében megfigyelt kiindulási incidenciarányok alapján.**

**Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU országokban, a emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.**

**Hormonpótló készítményekre vonatkozó alap (core) betegájékoztató**

2. Tudnivalók a(z) <terméknév> alkalmazása előtt

[...]

**Emlőrák**

A bizonyítékok arra utalnak **azt mutatják**, hogy az emlőrák kockázata fokozott az ösztrogén-progesztogén- és valószínűleg kombinációt vagy a csak ösztrogént tartalmazó **hormonpótló kezelés** alkalmazása esetén. A többletkockázat attól függ, hogy Ön mennyi ideig alkalmazza a hormonpótló kezelést. A többletkockázat néhány **3** évesen belül **alkalmazás után** válik nyilvánvalóvá. Ugyanakkor

a kezelés abbahagyása után néhány éven (legfeljebb 5 éven) belül visszatér a normális szintre. **A hormonpótló kezelés befejezése után a fokozott kockázat idővel csökken, de a kockázat 10 évig vagy még tovább is fennállhat, ha több mint 5 évig kapott hormonpótló kezelést.**

*{További információk csak ösztrogént tartalmazó készítményekre vonatkoznak}*

Azoknak a nőknek az esetében, akiknek már eltávolították a méhét, és akik csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést alkalmaznak 5 évig, az emlőrák kockázatának csekély vagy semmilyen növekedése nem mutatható ki.

#### Összehasonlítás

Az 50–~~54~~79 év közötti, hormonpótló kezelésben nem részesülő nőknél 5 év alatt 1000 közül átlagosan ~~9~~**13**–17 nőnél diagnosztizálnak emlőrákot.

**Azon nőkre számolva, akik 50 éves koruktól 5 éven át alkalmaznak csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000 közül 16–17 fő válik érintetté (azaz további 0–3 eset).**

**Azon nőkre számolva, akik 50 éves koruktól 5 éven át alkalmaznak** Azon 50–79 éves nők esetében, akik 5 évig szednek ösztrogén-progesztogén kombinációt tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000 közül felhasználóból ~~21~~**13–23 fő válik érintetté** eset lesz (azaz további 4–~~6~~**8** eset).

**Az 50–59 év közötti, hormonpótló kezelésben nem részesülő nők esetében 1000-ból átlagosan 27 nőnél diagnosztizálnak emlőrákot 10 év alatt.**

**Azon 50 éves nők esetében, akik 10 évig alkalmaznak csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000-ból 34 fő válik érintetté (azaz további 7 eset).**

**Azon 50 éves nők esetében, akik 10 évig alkalmaznak ösztrogén-progesztogén kombinációt tartalmazó hormonpótló kezelést, 1000-ból 48 fő válik érintetté (azaz további 21 eset).**

**Javasolt módosítások az olyan, vaginálisan alkalmazott ösztrogén hormonpótló készítmények alkalmazási előírásában és betegtájékoztatójában, amelyek szisztémás expozíciója a menopauza utáni tartományon belül marad**

**A hormonpótló készítményre vonatkozó alap (core) alkalmazási előírás melléklete**

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### **Emlőrák**

**Egy nagy volumenű metaanalízisből származó epidemiológiai bizonyítékok arra utalnak, hogy a vaginálisan alkalmazott, kis dóziszú ösztrogénnel kezelt, emlőrák szempontjából negatív anamnézisű nőknél nem növekszik az emlőrák kockázata. Nem ismert, hogy a vaginálisan alkalmazott, kis dóziszú ösztrogének elősegítik-e az emlőrák kiújulását.** Az átfogó bizonyítékok az emlőrák fokozott kockázatára utalnak a kombinált ösztrogén-progesztogén, és valószínűleg a csak ösztrogént tartalmazó, szisztémás hormonpótló kezelést kapó nőknél, amely függ a hormonpótló kezelés időtartamától.

A többlet kockázat néhány éves alkalmazás után válik nyilvánvalóvá, azonban a kezelés leállítását követően néhány (legfeljebb öt) éven belül visszatér a kiindulási értékre.

#### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A szisztémás hormonpótló kezeléshez társuló csoporthatások

###### Emlőrák kockázata

- A több mint 5 évig kombinált ösztrogén-progesztogén kezelésben részesülő nőknél az emlőrák kialakulásának akár kétszeres kockázatról számoltak be.
- A csak ösztrogént tartalmazó kezelést alkalmazók fokozott kockázata jelentősen alacsonyabb, mint az ösztrogén-progesztogén kombináció esetén.
- A kockázat szintje függ az alkalmazás időtartamától (lásd 4.4 pont).
- A legnagyobb randomizált, placebokontrollos vizsgálat (WHI vizsgálat) és a legnagyobb epidemiológiai vizsgálat (MWS) eredményei alább találhatók.

###### **Million Women Study (Millió nő vizsgálat) — Az emlőrák becsült járulékos kockázata 5 éves alkalmazás után**

Életkor tartomány (év)	Többlet esetek száma 1000 hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó nőre vetítve, 5 éves időtartam alatt* <sup>[1]</sup>	Kockázati arány és 95%-os CI	Többlet esetek száma 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve 5 év alatt (95%-os CI)
<b>Csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

# Teljes kockázati arány. A kockázati arány nem állandó, hanem az alkalmazás időtartamának növekedésével párhuzamosan növekszik.

Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttér incidenciája EU-országoként eltérő, a többlet emlőrákos esetek száma is arányosan változni fog.

###### **USA WHI vizsgálatok — Az emlőrák járulékos kockázata 5 éves alkalmazás után**

Életkor tartomány (év)	Incidencia 1000 nőre vetítve a placebo-karon, 5 év alatt	Kockázati arány és 95%-os CI	Többlet esetek száma 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó nőre vetítve 5 év alatt (95%-os CI)
<b>CEE csak ösztrogén</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 — 1,0)	-4 (-6 — 0)* <sup>[2]</sup>

##### A hormonpótló készítményre vonatkozó alap (core) betegtájékoztató melléklete

2. Tudnivalók az <X> alkalmazása előtt

[...]

###### **Hormonpótló kezelés és rák**

Az alábbi kockázatok azokra a hormonpótló gyógyszerekre vonatkoznak, amelyek hatóanyaga a vérben keringenek. Az <X> azonban a hüvelybelien történő, helyi kezelésre szolgál, és nagyon alacsony kis mértékben jut be a vérbe. Kicsi a valószínűsége annak, hogy az alább említett betegségek súlyosbodnak vagy visszatérnek az X-kezelés során, de amennyiben aggályai merülnek fel, keresse fel kezelőorvosát.

###### **Emlőrák**

A bizonyítékok arra utalnak, hogy **az <X> alkalmazása nem növeli** az emlőrák kockázatát a fokozott a kombinált ösztrogén-progesztogén, és valószínűleg a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló

<sup>[1]</sup> \*A fejlett országokban megfigyelt kiindulási incidenciá arányok alapján

<sup>[2]</sup> \*A WHI vizsgálatot olyan nők részvételével végezték, akiknek nem volt méhe, és ez nem igazolta az emlőrák kockázatának növekedését.

kezelés alkalmazása esetén **olyan nőknél, akik korábban nem szenvedtek emlőrákban. Nem ismert, hogy az <X> biztonságosan alkalmazható-e olyan nőknél, akiknek korábban már volt emlőrákjuk.** A többlet kockázat attól függ, hogy Ön mennyi ideig alkalmazza a hormonpótló kezelést. A többlet kockázat néhány éven belül válik nyilvánvalóvá. Ugyanakkor a kezelés abbahagyása után néhány éven (legfeljebb 5 éven) belül visszatér a normális szintre.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Az alábbi betegségekről gyakrabban számoltak be a vérben keringő **hatóanyagú** hormonpótló gyógyszereket kapó nőknél a hormonpótló kezelést nem kapó nőkhöz képest. Ezek a kockázatok a hüvelyben alkalmazott kezelések/gyógyszerekre, például az <X>-re kevésbé vonatkoznak:

- ~~emlőrák;~~

## **A Duavive (konjugált ösztrogének/bazedoxifen) alkalmazási előírásában és betegtájékoztatójában javasolt módosítások**

### **Alkalmazási előírás**

#### 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Emlőrák

A rendelkezésre álló bizonyítékok ~~arra utalnak~~ **azt mutatják**, hogy a kizárólag ösztrogént tartalmazó **hormonpótló kezelésben** terápiaiban részesülő nőknél a kezelés időtartamától függően megnőhet az emlőrák kialakulásának kockázata.

[...]

A megfigyeléses vizsgálatokban többnyire a diagnosztizált emlőrák kockázatának kismértékű növekedéséről számoltak be **a csak ösztrogénnel kezelt nőknél**, ami azonban jelentősen<sup>5</sup> alacsonyabb volt, mint az ösztrogén-progesztogén kombinációkat szedők esetében (lásd 4.8 pont). **Egy nagy volumenű metaanalízis eredményei azt mutatták, hogy** A nagyobb kockázat néhányéves használat után válik nyilvánvalóvá, de a kezelés abbahagyása után néhány (legfeljebb öt) év elteltével visszatér a kiindulási értékre. **a fokozott kockázat idővel csökken, és a kiindulási értékre való visszatérés időtartama a korábbi hormonpótló kezelés időtartamától függ. Ha a hormonpótló gyógyszert több mint 5 évig szedték, a kockázat 10 évig vagy azon túl is fennállhat.**

[...]

#### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### Az emlőrák kockázata

Az emlőrák ösztrogén monoterápiával összefüggő kockázatát több tanulmány vizsgálat igazolta. Az ösztrogén monoterápiában részesülőknél a kockázatnövekedés **jelentősen** kisebb, mint az ösztrogén-progesztogén kombinációkat alkalmazóknál. A kockázat mértéke függ az alkalmazás időtartamától (lásd 4.4 pont). A legnagyobb randomizált, placebokontrollos vizsgálat**nak** (a WHI vizsgálat) és a legnagyobb **prospektív** epidemiológiai vizsgálat**ok legnagyobb volumenű metaanalízisének** (MWS)-eredményein **alapuló abszolút kockázatbecsléseket** az alábbiakban mutatjuk be.

Amerikai WHI ösztrogén monoterápiás kar – az emlőrák többletkockázata 5 éves alkalmazás után

<sup>5</sup> "Substantially" was missing in the document initially published on 23 June 2020.



Életkortartomány (év)	Incidenca a placebo karon 1000 nőre vetítve, 5 éves időtartam alatt	Kockázati arány és 95%-os CI	Többlletesetek száma 5 év alatt /1000, csak ösztrogénkezelést kapott személy (95%-os CI)
<b>CE ösztrogén monoterápia</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*

\* A WHI vizsgálatot olyan nők részvételével végezték, akiknek nem volt méhe, és ez nem igazolta az emlőrák kockázatának növekedését.

Egy milliő nőt érintő vizsgálat (MWS), **Prospektív epidemiológiai vizsgálatok legnagyobb volumenű metaanalízise** (ösztradiol monoterápiás kar)

Az emlőrák becsült többletkockázata 5 éves alkalmazás után **27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nőknél**

Életkortartomány a hormonpótló kezelés kezdetekor (év)	Új esetek száma Incidenca hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó 1000 nőre vetítve, 5 éves időtartam alatt (50-54 éves)*	Kockázati arány-#	Többlletesetek száma 5 év alatt/után/1000, csak hormonpótló ösztrogénkezelést kapott személy (95%-os CI)
		<b>Ösztradiol monoterápia Ösztrogén monoterápia</b>	
50-65	9-12- <b>13,3</b>	1,2	±2 (0-3)- <b>2,7</b>

\*A fejlett országokban **Angliában 2015-ben 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nők körében** megfigyelt kiindulási incidenciá arányok alapján.

**Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU országokban, a emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.**

# Teljes kockázati arány A kockázati arány nem állandó, hanem nő az alkalmazás időtartamának növekedésével.

**Az emlőrák becsült többletkockázata 10 éves alkalmazás után 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nőknél**

Életkor a hormonpótló kezelés kezdetekor (év)	Incidenca hormonpótló kezelést soha nem alkalmazó 1000 nőre vetítve, 10 év alatt (50-59 éves)*	Kockázati arány	Többllet esetek száma / 1000 hormonpótló kezelést alkalmazó személy 10 év után
			<b>Ösztrogén monoterápia</b>
50	26,6	1,3	7,1

\*Angliában 2015-ben 27 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű nők körében megfigyelt kiindulási incidenciá arányok alapján.

**Megjegyzés: Mivel az emlőrák háttérincidenciája eltér az egyes EU országokban, a emlőrákos többletesetek száma is arányosan változni fog.**

**Betegtájékoztató**

2. Tudnivalók a DUAVIVE szedése előtt

[...]

**A DUAVIVE és a rák**

**Emlőrák**

Bizonyítékok ~~utalnak arra~~ **mutatják**, hogy az olyan hormonpótló kezelések, amelyek csak ösztrogént tartalmaznak, ~~valószínűleg~~ megnövelik az emlőrák kockázatát. A kockázat növekedése attól függ, hogy mennyi ideig tart a hormonpótló kezelést. A többletkockázat néhány **3** éves en belül **alkalmazás után** válik nyilvánvalóvá. Amikor azonban abbahagyja a kezelést, néhány további (legfeljebb 5) év után a kockázat visszaáll a normális szintre. **A hormonpótló kezelés befejezése után a fokozott kockázat idővel csökken, de a kockázat 10 évig vagy még tovább is fennállhat, ha több mint 5 évig kapott hormonpótló kezelést.** Azoknál a nőknél, akik 5 éven át csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést kaptak, az emlőrák kockázata csak kismértékben vagy egyáltalán nem emelkedett  
[...]

## **A tibolon alkalmazási előírásában és betegtájékoztatójában javasolt módosítások**

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

### **4. Mirtazapine – Amnesia (EPITT no 19506)**

#### **Alkalmazási előírás**

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Mellékhatások táblázata – Idegrendszeri betegségek és tünetek

„Gyakori” előfordulási gyakoriság: Amnesia\*

\*A legtöbb esetben a betegek felépültek a gyógyszer megvonását követően.

#### **Betegtájékoztató**

4. Lehetséges mellékhatások

„Gyakori” előfordulási gyakoriság: Memóriaproblémák, amelyek a legtöbb esetben a kezelés leállítását követően elmúltak.

### **5. Mirtazapin – eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) (EPITT no 19565)**

#### **Alkalmazási előírás**

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos bőrreakciók

A <Mirtazapin>-kezeléssel összefüggésben beszámoltak súlyos bőrreakciókról, köztük Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxicus epidermalis necrolysisről (TEN), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS), hólyagos bőrgyulladásról és erythema multiforméről, amelyek életveszélyesek lehetnek vagy halállal végződhetnek.

Ha ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a <mirtazapin> adását azonnal le kell állítani.

Ha a betegnél a <mirtazapin> alkalmazása alatt ezen reakciók egyike alakult ki, akkor ennél a betegnél a <mirtazapin>-kezelést soha többé nem szabad újratekdeni.

#### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A <mirtazapin>-kezeléssel összefüggésben beszámoltak súlyos bőrreakciókról, beleértve a Stevens-Johnson-szindrómát (SJS), a toxikus epidermalis necrolyisist (TEN), az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS), a hólyagos bőrgyulladást és az erythema multiformét is. (lásd 4.4 pont).

Mellékhatások táblázata - A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Gyakoriság: nem ismert

### **Betegtájékoztató**

2. Tudnivalók a <mirtazapin> alkalmazása előtt

NE SZEDJE A <mirtazapin>-T, VAGY BESZÉLJEN KEZELŐORVOSÁVAL, MIELŐTT ELKEZDI SZEDNI A <mirtazapin>-T

Ha a <mirtazapin> vagy más gyógyszerek szedését követően korábban súlyos bőrküítés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájsebesedés alakult ki Önnél.

A <mirtazapin> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Súlyos bőrreakciókat, köztük Stevens-Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermalis nekrolízist (TEN), valamint eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek a <mirtazapin> alkalmazásával összefüggésben. Hagyja abba a gyógyszer szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezen súlyos bőrreakciók 4. pontban leírt tüneteinek bármelyikét észleli.

Ha korábban súlyos bőrreakció alakult ki Önnél, a <mirtazapin>-kezelést nem szabad újratekdeni.

4. Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba a mirtazapin szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához vagy kérjen orvosi ellátást, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Nem ismert gyakoriság:

- vöröses foltok a törzsön, amelyek céltáblára hasonlítanak vagy kör alakúak, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyek a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy szemben. Ezeket a súlyos bőrküítéseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis).
- Kiterjedt küítés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

## **6. Szertralin – Mikroszkópos colitis (EPITT no 19513)**

### **Alkalmazási előírás**

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakoriság „nem ismert”: Mikroszkópos colitis

### **Betegtájékoztató**

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

A vastagbél gyulladása (amely hasmenést okoz)