



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2020¹
EMA/PRAC/303278/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znění informací o přípravku – výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 11.–14. května 2020

Doplnění informací o přípravku v tomto dokumentu je výňatkem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny, jak se signály zacházet. Dokument lze nalézt [zde](#) (pouze v angličtině).

Text, o který se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

Hormonální substituční terapie (HRT)² – nové informace o známých rizicích karcinomu prsu (EPITT č. 19482)

Nový text podtržený a tučně.

Navrhované změny vzorového souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace pro přípravky hormonální substituční léčby obsahující samotný estrogen anebo kombinaci estrogen-progestagen

Vzorový souhrn údajů o přípravku pro přípravky hormonální substituční léčby

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karcinom prsu

Celkové údaje ~~ukazují na~~ **prokazují** zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen ~~a možná i~~ **nebo** HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

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

² Chlorotrianisen; konjugované estrogény; konjugované estrogény, bazedoxifen; dienestrol; diethylstilbestrol; estradiol; estradiol, norethisteron; estriol; estron; ethinylestradiol; methallenestril; moxestrol; promestrien; tibolon.



Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (~~studie~~ Women's Health Initiative (WHI) a **metaanalýza prospektivních epidemiologických studií** ~~epidemiologické studie~~ shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (**1–4**) letech léčby (viz bod 4.8).

[...]

Zvýšení rizika se projeví po několika málo letech užívání, ale vrátí se zpět na vstupní úroveň do několika mála (maximálně pěti) let. **Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.**

[...]

4.8. Nežádoucí účinky

Riziko karcinomu prsu

- [...]
- ~~Jakékoliv~~ Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- [...]
- Dále jsou uvedeny **odhady absolutního rizika založené na výsledcích** ~~výsledky~~ největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší **metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií** (~~MWS~~).

~~Studie MWS (Million Women Study)~~ **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg / m²)

Věkové rozmezí při zahájení HRT (roky)	Další případy Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50–54 let) *	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT v po pětiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50–65	9–12 13.3	1,2	1–2 (0–3) 2.7
Kombinace estrogen-progestagen			
50–65	9–12 13.3	1,7 1.6	6 (5–7) 8.0

*Odvozeno ze základní incidence v **Anglii v roce 2015 rozvinutých zemích u žen s BMI 27 (kg / m²)**.

#Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání.

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg / m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Další případy Incidence na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26.6	1.3	6–9 7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26.6	1.8	20.8

*Odvozeno ze základní incidence v **Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg / m²)**.

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Vzorová příbalová informace pro přípravky hormonální substituční léčby

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

[...]

Rakovina prsu

Celkové údaje ~~ukazují na~~ **neprokazují** zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen ~~a možné zvýšení tohoto rizika je i u~~ **nebo hormonální substituční terapii (HRT)** obsahující pouze samotný estrogen. Zvýšení rizika závisí na délce užívání HRT. Projeví se ~~po několika málo letech užívání~~ **v průběhu 3 let užívání**, ~~ale vrátí se zpět na původní úroveň do několika (maximálně pěti) let po ukončení léčby.~~ **Po ukončení HRT dodatečné riziko v průběhu času klesá, ale může přetrvávat až po dobu 10 let nebo více, pokud jste HRT užívala po dobu delší 5 let.**

~~{Další upozornění vztahující se k přípravkům obsahujícím samotný estrogen}~~

~~U žen, kterým byla provedena hysterektomie a užívají přípravky obsahující samotný estrogen po dobu 5 let, bylo zjištěno jen malé nebo neprokazatelné zvýšení rizika karcinomu prsu.~~

Srovnání

Rakovina prsu je v průběhu 5letého období diagnostikován v průměru u ~~9~~**13** až 17 žen z 1 000 ve věku 50 až ~~54~~**79** let, které neužívají HRT.

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat HRT obsahující samotný estrogen a budou ji užívat po dobu 5 let, se vyskytne 16–17 případů na 1 000 žen (tj. o 0 až 3 případy více).

U žen ve věku 50 až 79 let, které **začnou užívat** užívají kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT a **budou ji užívat po dobu** více než 5 let, je **bude** rakovina prsu diagnostikována u ~~21~~**13** až ~~23~~ žen z 1 000 (tj. o 4 až ~~6~~**8** případů více).

Rakovina prsu je v průběhu 10letého období diagnostikována v průměru u 27 žen z 1 000 ve věku 50 až 59 let, které neužívají HRT.

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat HRT obsahující samotný estrogen a budou ji užívat po dobu 10 let, bude rakovina prsu diagnostikována u 34 žen z 1 000 (tj. o 7 případů více).

U žen ve věku 50 let, které začnou užívat kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT a budou ji užívat po dobu 10 let, bude rakovina prsu diagnostikována u 48 žen z 1 000 (tj. o 21 případů více).

Navrhované změny souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace pro přípravky hormonální substituční léčby ve formě vaginálně podávaných estrogenů, u nichž systémová expozice zůstává v postmenopauzálním rozmezí

Příloha vzorového souhrnu údajů o přípravku pro přípravky hormonální substituční léčby

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karcinom prsu

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy ukazují na to, že u žen bez karcinomu prsu v anamnéze, které užívají nízkou dávku vaginálně podávaných estrogenů, nedochází ke zvýšení rizika karcinomu prsu. Není známo, zda nízká dávka vaginálně podávaných estrogenů podněcuje opětovný výskyt karcinomu prsu. Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a možná i systémovou HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Zvýšené riziko je zjevné po několika letech užívání. Po vysazení léčby se však po několika letech (nanejvýše pěti) vrací na výchozí úroveň.

4.8. Nežádoucí účinky

Účinky skupiny léčiv spojené se systémovou hormonální substituční léčbou -

Riziko karcinomu prsu

- ☐ ~~U žen užívajících léčbu obsahující kombinaci estrogen-progestagen po dobu více než 5 let bylo hlášeno až 2násobně zvýšené riziko karcinomu prsu.~~
- ☐ ~~U žen užívajících léčbu obsahující samotný estrogen je jakékoli zvýšení rizika podstatně nižší než u žen užívajících přípravky obsahující kombinaci estrogen-progestagen.~~
- ☐ ~~Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).~~
- ☐ ~~Výsledky největší randomizované placebem kontrolované klinické studie (studie WHI) a nejrozsáhlejší epidemiologické studie (MWS) jsou uvedeny níže.~~

~~Million Women study – Předpokládané dodatečné riziko karcinomu prsu po 5letém užívání~~

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1 000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období* ^[1]	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT v průběhu 5 let (95% CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

#Celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání.

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

~~Americké studie WHI – dodatečné riziko karcinomu prsu po 5letém užívání~~

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt na 1000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1 000 žen, které užívaly HRT v průběhu 5 let (95% CI)
CEE samotný estrogen			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ^[2]

Příloha vzorové příbalové informace pro přípravky hormonální substituční léčby

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <X> používat

[...]

HRT a rakovina

Následující rizika se týkají **hormonální substituční léčby (HRT)**, při níž se léčivé přípravky vstřebávají do krevního oběhu. Přípravek <X> je však určen k místní léčbě v pochvě a jeho vstřebávání do krve je velice nízké. Je méně pravděpodobné, že se níže uvedená onemocnění během léčby přípravkem <X> zhorší nebo vrátí. Pokud však máte obavy, navštivte svého lékaře.

Rakovina prsu

Důkazy naznačují, že užívání ~~používání~~ **přípravku <X>** HRT obsahující kombinaci estrogen-progestogen a možná také samotný estrogen ~~nezvyšuje~~ **u žen, které v minulosti rakovinu prsu neprodělaly. Není známo, zda lze přípravek <X> bezpečně používat u žen, které v minulosti rakovinu prsu prodělaly.** Zvýšení rizika závisí na délce užívání HRT. Dodatečné riziko se projeví za několik let, ale vrátí se zpět na původní úroveň do několika (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

4. Možné nežádoucí účinky

Následující onemocnění se častěji vyskytují u žen používajících léčivé přípravky HRT, kdy jsou léky přítomné v krevním oběhu, než u žen, které HRT nepoužívají. Tato rizika se vaginálně podávané léčby, např. přípravku <X>, týkají méně:

• ~~karcinom prsu,~~

Navrhované změny v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci pro přípravek Duavive (konjugované estrogény / bazedoxifen)

Souhrn údajů o přípravku

^{f1} *Odvozeno ze základní incidence v rozvinutých zemích

^{f2} *Studie WHI u žen bez dělohy, která neprokázala zvýšení rizika karcinomu prsu

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karcinom prsu

~~U žen léčených samotnými estrogeny byla prokázána možnost zvýšeného rizika~~**Celkové údaje**
prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu **u žen užívajících**
HRT obsahující samotný estrogen, které závisí na ~~délce léčby~~**užívání HRT**.

[...]

Během observačních studií bylo zaznamenáno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu **u žen užívajících samotný estrogen**, které je výrazně nižší než u pacientek užívajících kombinaci estrogen-progestagen (viz bod 4.8).

Riziko se objevuje během několika let užívání, ale po několika (nejvýš pěti) letech od ukončení léčby se vrací do normy.**Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.**

[...]

4.8. Nežádoucí účinky

Riziko karcinomu prsu

Riziko karcinomu prsu související s užíváním samotných estrogenů popisuje několik studií. ~~Veškerá~~
~~Rizika pro uživatelky samotných estrogenů jsou podstatně nižší než v případě uživatelek kombinace~~
estrogen-progestagen. Poměr rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4). Níže jsou uvedeny ~~výsledky~~
~~největších randomizovaných studií kontrolovaných~~**odhady absolutního rizika založené na**
výsledcích největší randomizované studie kontrolované placebem (studie WHI) a největší
metaanalýzy prospektivních epidemiologických ~~studí~~**ych** (MWS – Million Women Study).

US WHI studie – skupina užívající samostatný estrogen (ET) – dodatečné riziko karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelek ET za 5 let (95% interval spolehlivosti)
CE samotný estrogen			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) *

* WHI studie u žen po odstranění dělohy, která neprokázala zvýšení rizika karcinomu prsu.

~~„Million Women study“~~**Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**
studie (skupina užívající samostatný estradiol) –

O~~dhadované~~ dodatečné riziko karcinomu prsu po 5 letech užívání **u žen s BMI 27 (kg/m²)**

Věk při zahájení HRT (roky)	Další případy – Incidence na 1 000 žen bez HRT za pět let (50–54 let) *	Poměr rizik #	Další případy na 1 000 uživatelek HRT ET za pět let po pěti letech (95% interval spolehlivosti)
		Jen estradiol	Jen estrogen
50–65	9–12 13,3	1,2	1–2 (0–3) 2,7

* Na základě výchozí míry výskytu v ~~rozvojových zemích~~**Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²)**.

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Celkový poměr rizika. Poměr rizika není konstantní, ale zvyšuje se s vzrůstající délkou užívání.

Odhadované dodatečné riziko karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg / m²)

<u>Věk při zahájení HRT (roky)</u>	<u>Incidence na 1 000 žen bez HRT za deset let (50–59 let) *</u>	<u>Poměr rizik</u>	<u>Další případy na 1 000 uživatelů HRT po deseti letech</u>
Jen estrogen			
<u>50</u>	<u>26.6</u>	<u>1.3</u>	<u>7.1</u>

* Na základě výchozí míry výskytu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg / m²).

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil výskytu karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DUAVIVE užívat

[...]

Přípravek DUAVIVE a nádorové onemocnění

Rakovina prsu

Důkazy naznačují, ~~prokazují~~, že užívání **hormonální substituční terapie (HRT)** obsahující pouze estrogen ~~možná~~ zvyšuje riziko nádorového onemocnění prsu. Další riziko záleží na tom, jak dlouho HRT užíváte. Toto dodatečné riziko se stane zjevným během několika let **3 let užívání**. Po ukončení léčby se však vrátí k normálu během několika let (maximálně 5). **Po ukončení HRT dodatečné riziko v průběhu času klesá, ale může přetrvávat až po dobu 10 let nebo více, pokud jste HRT užívala po dobu delší 5 let.** U žen, které užívají HRT obsahující pouze estrogen po dobu 5 let, se ~~ukazuje malé nebo žádné zvýšení rizika nádorového onemocnění prsu.~~

[...]

Navrhované změny v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci pro tibolon

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