

Letrozole Bluefish

*Letrozolum*

Anastrozol Bluefish

*Anastrozolum*

Ondansetron Bluefish

*Ondansetronum*

Escitalopram Bluefish

*Escitalopramum*

Venlafaxine Bluefish XL

*Venlafaxinum*

Olanzapine Bluefish

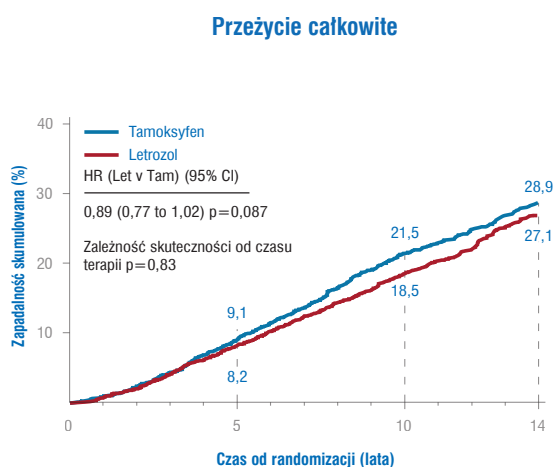
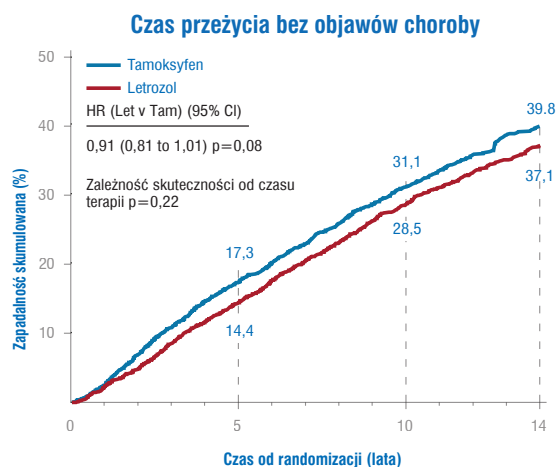
*Olanzapinum*



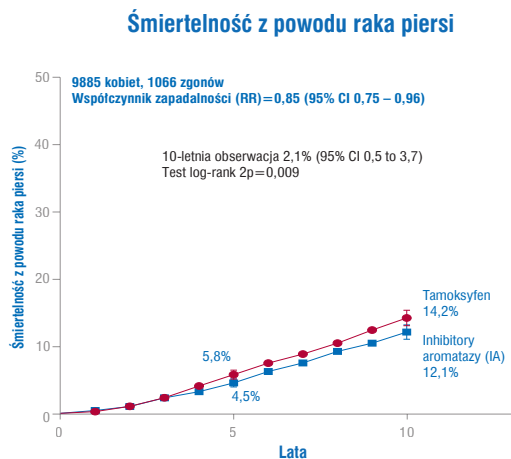
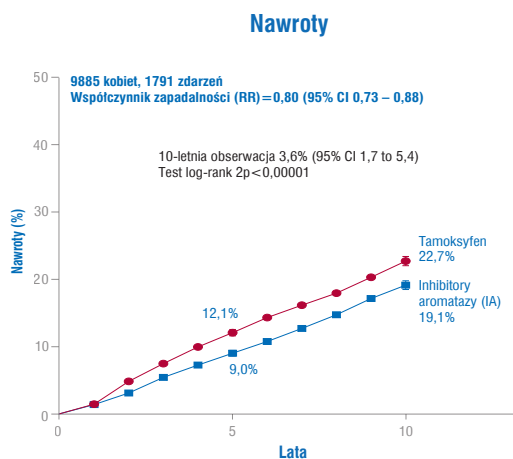
SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZYSTNE CENY = **BLUEFISH**



**Wieloletnia obserwacja chorych w badaniu BIG-198 pokazuje, że: leczenie uzupełniające letrozolem u pacjentek po menopauzie wiązało się z 9% redukcją ryzyka zdarzeń w stosunku do terapii tamoksyfenem poprawiając odsetek pacjentów z DFS\*.<sup>1</sup>**



**Metaanaliza z 9-ciu badań z randomizacją obejmująca 31 920 pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie wskazuje na przewagę inhibitorów aromatazy w zakresie redukcji nawrotów choroby oraz poprawy w zakresie przeżyć całkowitych.<sup>2</sup>**



\* DFS – Disease-free survival - czas przeżycia bez objawów choroby

**SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZY**



## Przegląd badań klinicznych w terapii wczesnego raka piersi wskazuje na:<sup>3</sup>

- >> przewagę inhibitorów aromatazy w stosunku do tamoksyfenu w zakresie poprawy przeżycia wolnego od choroby,
- >> zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznów,
- >> wydłużenia czasu do pojawienia się przerzutów odległych.



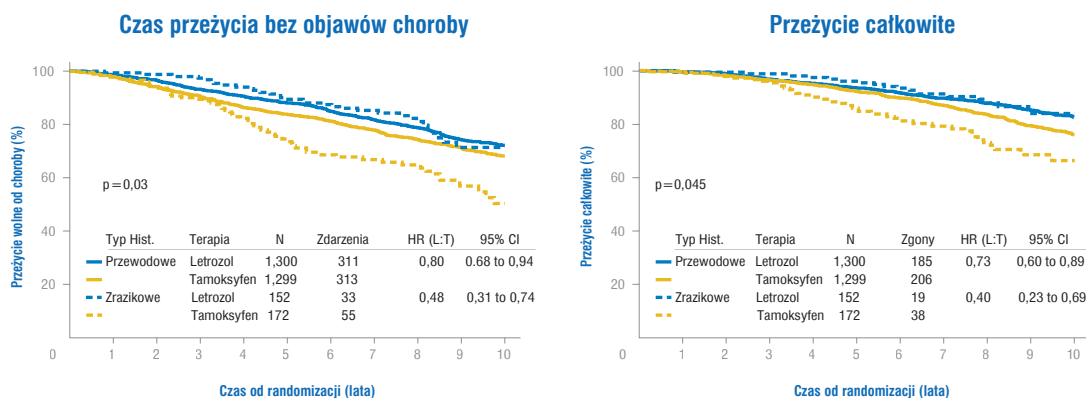
## Badania z użyciem inhibitorów aromatazy<sup>3</sup>

Badanie	Schemat leczenia	Liczba chorych	Punkty końcowe	Wyniki
ATAC, 2005	5 lat 1 mg anastrozolu vs 20 mg tamoksyfenu vs terapia skojarzona	9,366	DFS, bezpieczeństwo, częstość występowania drugiego raka piersi, czas do wznowy odległej i OS	Po okresie obserwacji o medianie 68 miesięcy, anastrozol znacząco wydłużył DFS (575 zdarzeń vs 651 zdarzeń; HR 0,87; P1/40,01)
BIG 1-98, 2006	5 lat 20 mg tamoksyfenu vs 5 lat 2,5 mg letrozolu vs 2 lata 20 mg tamoksyfenu, a następnie 3 lata 2,5 mg letrozolu vs 2 lata 2,5 mg letrozolu, a następnie 3 lata 20 mg tamoksyfenu	8,010	DFS, OS, systemowy DFS i czas do odległego nawrotu	Letrozol zwiększał DFS (84,0% vs 81,4%), zmniejszał liczbę nawrotów odległych i wydłużał czas do przerzutów odległych
FACE, 2017	5 lat 2,5 mg letrozolu w porównaniu z 5 lat 1 mg anastrozolu	4,136	Bezpieczeństwo i skuteczność	Wskaźnik 5-letniego DFS wyniósł 84,9% dla letrozolu w porównaniu z 82,9% dla anastrozolu (HR 0,93; 95% CI 0,80-1,07; P1/40,3150)
EBCTCG, 2015	5 lat AI (grupa 1) vs 5 lat tamoksyfenu (grupa 2) vs 2-3 lata tamoksyfenu, a następnie AI do 5 roku (grupa 3) vs 2-3 lata AI, a następnie tamoksyfen do 5 roku (grupa 4) <sup>a</sup>	31,920	Nawrót, śmiertelność z powodu raka piersi, zgon bez nawrotu i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	<b>AI zmniejszają częstość nawrotów o prawie 30% w porównaniu z tamoksyfenem</b>

AI – inhibitor aromatazy; ATAC, Arimidex – tamoksyfen samodzielnie lub w połączeniu; BIG – Breast International Group; DFS – przeżycie wolne od choroby; EBCTCG – Grupa Współpracy Early Breast Cancer Trialists; FACE – ocena kliniczna Femara kontra anastrozol; HR – współczynnik ryzyka; OS – przeżycie całkowite. a – dawkowanie zmieniano się w zależności od metaanalizy.



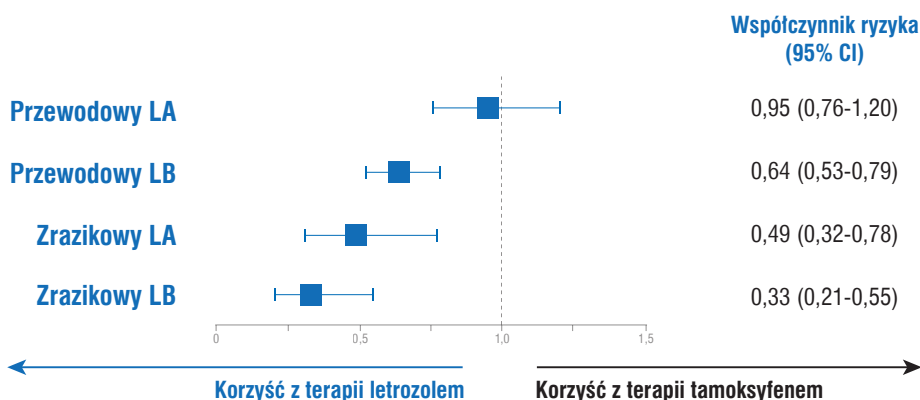
## Terapia letrozolem w rakach piersi (postać zrazikowa) wskazuje na zmienną poprawę w zakresie DFS oraz OS w porównaniu do terapii tamoksyfenem.<sup>4</sup>



Odwrotne prawdopodobieństwo ważonych oszacowań Kaplan-Maier (A) przeżycia wolnego od choroby i (B) przeżycia całkowite według histologii (przewodowy, zrazikowy) i leczenia (letrozol, tamoksyfen) wśród 2923 pacjentów w kohorcie analitycznej. HR, współczynnik ryzyka; L, letrozol; T, tamoksyfen.



## Porównanie skuteczności letrozolu i tamoksyfenu w podgrupach histologicznych.<sup>4</sup>



Czas przeżycia bez objawów choroby i całkowity współczynnik ryzyka przeżycia (HR) szacuje 95% CI porównując skuteczność letrozolu i tamoksyfenu w podgrupach histologicznych. Wyniki oparto na modelach wielozmiennych, które obejmowały klasyczne zmienne kliniczno-patologiczne jako czynniki prognostyczne: wiek, wielkość guza, stan węzłów chłonnych, stopień histologiczny, histologię (przewodowy/zrazikowy), terapię, podtyp (Luminalny A lub B) i leczenie. Rozmiar pola, kwadratu jest odwrotnie proporcjonalny do SE HR; rozszerzone linie poziome wskazują 95% CI. \* Leczenie wg. typu histologicznego (przewodowy/zrazikowy),  $p=0,006$ ; leczenie według podtypu (LA/LB),  $p=0,01$ . † Leczenie wg. typu histologicznego (przewodowy/zrazikowy),  $p=0,035$ .

DFS – Disease Free Survival – czas przeżycia bez objawów choroby  
OS – Overall Survival – całkowity czas przeżycia

SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZYŚĆ



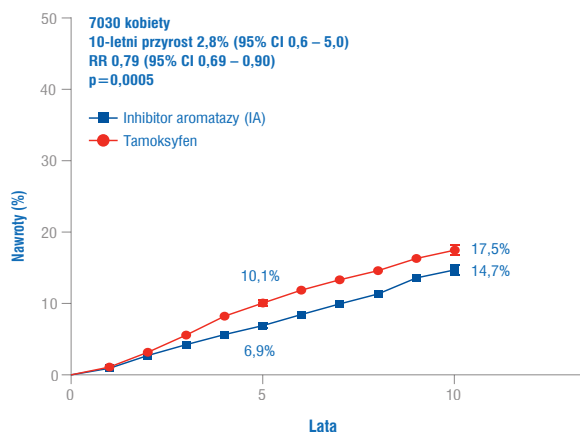


## Metaanaliza badań obejmujących 7230 pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi przed menopauzą, wykazała mniejszy odsetek nawrotów oraz przerzutów odległych w grupie leczonej inhibitorem aromatazy w porównaniu do terapii tamoksyfenem.<sup>5</sup>

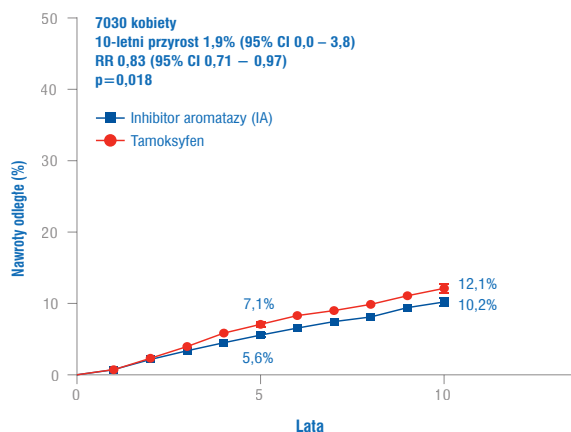
	Lata rekrutacji	Liczba pacjentek	Kluczowe kryteria kwalifikacyjne do badania	Porównanie leczenia	Rodzaj zabiegu	Mediana wieku (IQR), lata	Rozmiar guza	Status ER*	Status HER2	Mediana czasu obserwacji (IQR), lata
ABCSG XII <sup>5</sup>	1999 -2006	1803	Wiek 19-59 lat; ER pozytywny, PR pozytywny lub oba w skali Reintera; <10 pozytywnych węzłów chłonnych; wykluczenie: guzy T1a	Goserelina: (anastrozol vs tamoksyfen) z kwasem zoledronowym lub bez przez 3 lata	18% mastektomia; 80% częściowa mastektomia; 2% niezany	45 (41 - 48)	75% T1; 20% T2; 1% T3-4; 4% niezany	4% ER-ujemny; 93% ER-dodatni; 2% niezany	Brak dostępnych danych	8,0 (7,8 - 8,1)
TEXT <sup>7</sup>	2003-11	2672	ER pozytywny, PR pozytywny lub oba w IHC (≥10%)	Triptorelina: (eksemestan vs tamoksyfen) przez 5 lat	59% częściowa mastektomia; 41% mastektomia	43 (40 - 46)	59% T1; 36% T2; 4% T3-4; 1% niezany	1% ER-ujemny; 99% ER-dodatni	85% HER2-ujemny; 14% HER2-dodatni; 1% niezany	9,1 (6,3 - 10,2)
SOFT <sup>8</sup>	2003-11	2045	ER pozytywny, PR pozytywny lub oba w IHC (≥10%)	Triptorelina: (eksemestan vs tamoksyfen) przez 5 lat	58% częściowa mastektomia; 42% mastektomia	43 (38 - 47)	65% T1; 28% T2; 4% T3-4; 3% niezany	2% ER-ujemny; 98% ER-dodatni	86% HER2-ujemny; 13% HER2-dodatni; 1% niezany	7,9 (6,2 - 9,2)
HOBEO <sup>9</sup>	2004-15	710	wiek 18 lat lub więcej; ER pozytywny, PR pozytywny lub oba w IHC (≥1%)	Triptorelina: (letrozol vs tamoksyfen) przez 5 lat*	74% częściowa mastektomia 25% zmodyfikowana radykalna mastektomia	44 (41 - 48)	68% T1; 27% T2; 3% T3-4; 2% niezany	1% ER-ujemny; 99% ER-dodatni	85% HER2-ujemny; 14% HER2-dodatni; 1% niezany	5,3 (3,7 - 7,2)

AI – inhibitor aromatazy. ER – receptor estrogenowy. IHC – immunohistochemia. PR – receptor progesteronu. \* Dodatni wynik ER w tej metaanalizie zdefiniowano jako ekspresję w co najmniej 1% komórek nowotworowych metodą immunohistochemiczną w SOFT, TEXT (ocena centralna, jeśli jest dostępna, inaczej ocena lokalna) i HOBEO; W ABCSG 12 wykorzystano skalę Reintera do barwienia jąder komórek nowotworowych w celu określenia poziomu ekspresji (w skali 10–100%, przy czym 10–50% wskazuje na niską ekspresję, 51–80% wskazuje na średnią ekspresję, a 81–100% wskazuje na wysoką ekspresję). † Z analizy wykluczono odrębną grupę pacjentów, którym podawano letrozol z kwasem zoledronowym.

Ryzyko nawrotów na rok [% (zdarzenia/kobieta-lata)]



Ryzyko odległych nawrotów rocznie [% (zdarzenia/kobieta-lata)]



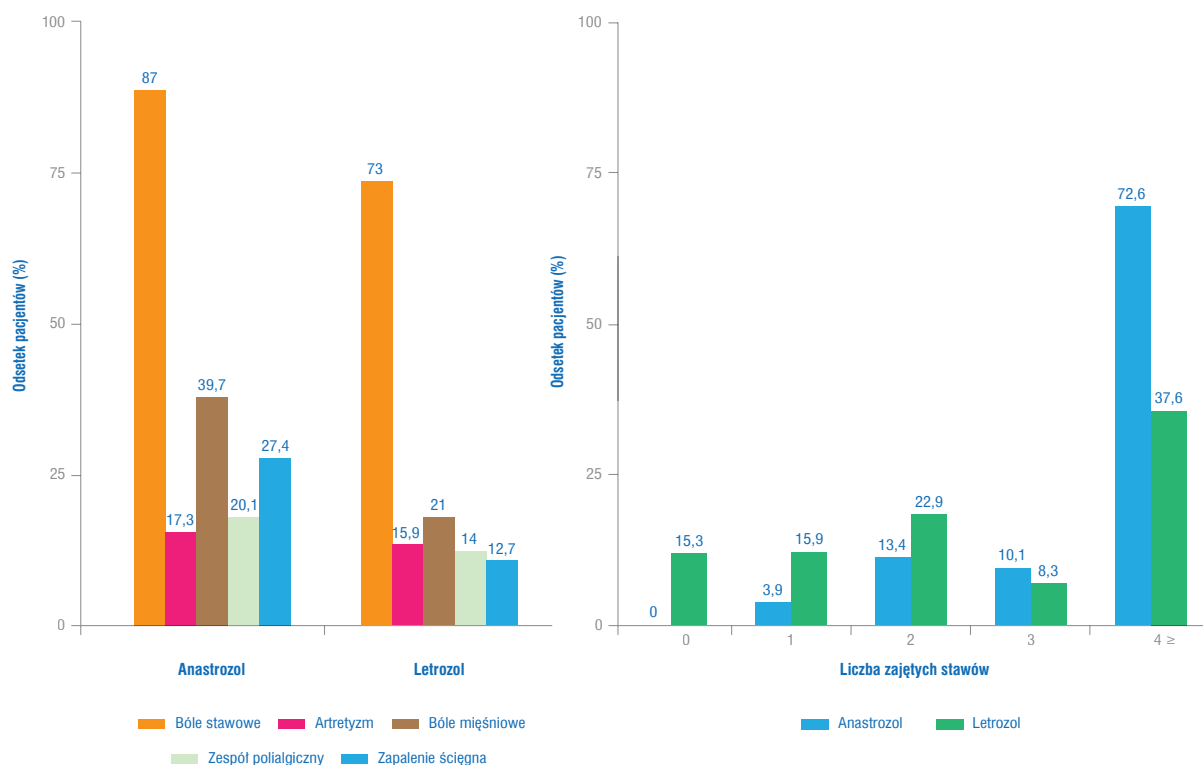
RYNNE CENY = BLUEFISH



**Zmiana preparatu w obrębie inhibitorów aromatazy (IA) pozwala na kontynuację terapii inhibitorem aromatazy u około 70% pacjentek przez okres kolejnych 6-ciu miesięcy, co wiąże się ze zwiększeniem szans na uzyskanie korzyści z terapii IA w raku piersi.<sup>6</sup>**

**Model zmiany preparatu może być sposobem na zarządzanie działaniami niepożądanymi terapii IA w zakresie powikłań z układu kostno-mięśniowego.<sup>6</sup>**

**Pierwszy IA i 6-miesięczna kolejna terapia drugim inhibitorem aromatazy (letrozol)**



**Zmiana leku w obrębie IA umożliwiła u 72% pacjentek kontynuację terapii letrozolem mimo występujących powikłań w układzie kostno-mięśniowym.<sup>7</sup>**

**SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZYŚĆ**



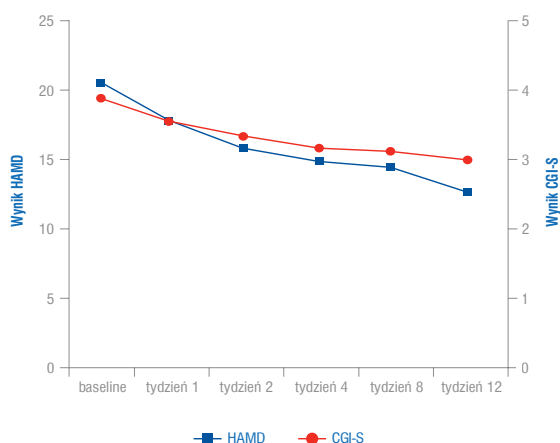
## Leczenie depresji u pacjentów z rakiem piersi<sup>8</sup>

W 12-tygodniowym badaniu, u pacjentek z rakiem piersi leczonych escitalopramem, **wykazano wyraźną poprawę stanu psychicznego** – obniżenie punktacji w zakresie skal: HAMD\*, DT, CGI-S – już od pierwszego tygodnia leczenia!<sup>8</sup>

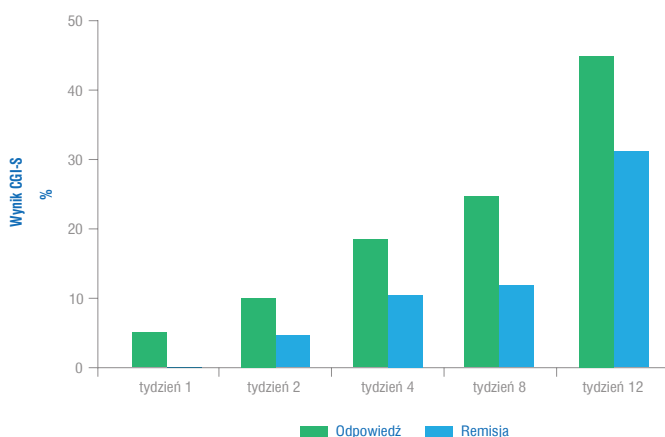
### Escitalopram:

- może poprawiać zarówno jakość życia, jak i zmniejsza nasilenie depresji u chorych na raka piersi,
- może być stosowany jako opcja leczenia depresji u pacjentek z rakiem piersi, zwłaszcza tych, które wymagają szybkiej poprawy objawów.

Zmiana średnich wyników dla HAMD i CGI-S w ciągu 12 tygodni



Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi i remisji podczas leczenia escitalopramem



- W leczeniu zaburzeń psychiatrycznych np. depresji u pacjentów z rakiem piersi, niektóre grupy leków antydepresyjnych mogą być przeciwwskazane z uwagi na oddziaływanie na cytochrom CYP2D6.<sup>9</sup>
- Lekiem, który może być bezpieczny ze względu na małe powinowactwo do powyższego cytochromu jest escitalopram oraz wenlafaksyna.<sup>9</sup>
- W analizie przypadków pacjentów z nowotworami leczonych escitalopramem stwierdzono znaczące obniżenie poziomu lęku w zakresie skali HADS\*\* oraz skali Mini-MAC\*\*\*.<sup>10</sup>
- Obserwacje wskazują, że escitalopram jest skuteczny zarówno w leczeniu depresji u pacjentów z chorobą nowotworową oraz wspomaga w emocjonalnym radzeniu sobie, w okresie adaptacji do choroby i leczenia.<sup>10</sup>

\* HAMD – Hamilton Depression Rating Scale. \*\* HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale. \*\*\* Mini-MAC – Mini Mental Adjustment to Cancer.

Produkt refundowany, bezpłatny na liście 65+\*

# Letrozole Bluefish

*Letrozolum*

  
tabletki  
powlekane

## Wskazania w leczeniu:<sup>11</sup>

- » raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie,
- » hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi, po leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat, u kobiet po menopauzie,
- » pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie,
- » zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub indukowanej farmakologicznie/chirurgicznie, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej, a które wcześniej były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym,
- » przedoperacyjnym HER-2 ujemnego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana.

Wysokość odpłatności pacjenta: **bezpłatny do limitu**



**2,5 mg / 30 tabl.**

*Letrozolum* + **BLUEFISH** = Letrozole Bluefish

SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZY

Produkt refundowany, bezpłatny na liście 65+\*

# Anastrozol Bluefish

*Anastrozolum*



## Wskazania w leczeniu:<sup>11</sup>

- » zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

Wysokość odpłatności pacjenta: **bezpłatny do limitu**



1 mg / 28 tabl.

*Anastrozolum* + **BLUEFISH** = Anastrozol Bluefish

**RYSTNE CENY = BLUEFISH**

Produkt refundowany, bezpłatny na liście 65+\*

# Ondansetron Bluefish

*Ondansetronum*

tabletki ulegające  
rozpadowi  
w jamie ustnej

## Wskazania w leczeniu:<sup>13</sup>

### >> DOROŚLI:

- >> nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię cytotoksyczną i radioterapię oraz zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym u dorosłych.

### >> DZIECI:

- >> nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku  $\geq 6$  miesięcy,
- >> zapobiegania i leczenia nudności oraz wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku  $\geq 1$  miesiąca.

Wysokość odpłatności pacjenta: **ryczałt**



4 mg / 10 tabl.



8 mg / 10 tabl.

*Ondansetronum* + **BLUEFISH** = Ondansetron Bluefish

SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZY



# Escitalopram Bluefish

*Escitalopramum*

tabletki  
powlekane,  
podzielne

## Wskazania w leczeniu:<sup>14</sup>

- >> epizodów dużej depresji,
- >> lęków napadowych z agorafobią lub bez agorafobii,
- >> fobii społecznej,
- >> uogólnionych zaburzeń lękowych,
- >> zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Wysokość odpłatności pacjenta: **pełna odpłatność 100%**



**10 mg / 28 tabl.**

**Tabletki podzielne**

**20 mg / 28 tabl.**



*Escitalopramum* + **BLUEFISH** = Escitalopram Bluefish

**RYSTNE CENY = BLUEFISH**

Produkt refundowany, bezpłatny na liście 65+\*

# Venlafaxine Bluefish XL

*Venlafaxinum*



## Wskazania w leczeniu:<sup>15</sup>

- >> ciężkich epizodów depresyjnych oraz w zapobieganiu nawrotom ciężkich epizodów depresyjnych,
- >> uogólnionych zaburzeń lękowych,
- >> fobii społecznej,
- >> lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

Wysokość odpłatności pacjenta: **refundacja 30%**



**75 mg / 28 kaps.**



**150 mg / 28 kaps.**

*Venlafaxinum* + **BLUEFISH** = Venlafaxine Bluefish XL

SZWEDZKA JAKOŚĆ + KORZY

Produkt refundowany, bezpłatny na liście 65+\*

# Olanzapine Bluefish

*Olanzapinum*



## Wskazania w leczeniu:<sup>16</sup>

- » schizofrenii – szczególnie w długookresowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii,
- » średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii – szczególnie u pacjentów, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną,
- » zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej.

Wysokość odpłatności pacjenta: **ryczałt**



5 mg / 28 tabl.



10 mg / 28 tabl.



15 mg / 28 tabl.

*Olanzapinum* + **BLUEFISH** = Olanzapine Bluefish

RYCZAŁTNE CENY = **BLUEFISH**

# Letrozole Bluefish

## Letrozolum

**Nazwa produktu leczniczego:** Letrozole Bluefish, 2,5 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu oraz 61,5 mg laktazy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane. **Wskazania do stosowania:** Leczenie uzupełniające raka piersi z receptorami dla hormonów we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie, przedłużenie leczenia uzupełniającego hormonalnego, inwazyjnego raka piersi, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfem trwającym 5 lat, u kobiet po menopauzie. Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonalnego raka piersi u kobiet po menopauzie, leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub wywołanej sztucznie, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej, a które wcześniej były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym, leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana. Nie wykazano skuteczności stosowania leku u pacjentek z rakami piersi bez receptorów dla hormonów. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku: Zalecana dawka produktu Letrozole Bluefish wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub takim piersi z przerzutami nastawionym do czasu pojawienia się dowodów świadczących o wyraźnej progresji procesu nowotworowego. W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym, leczenie produktem Letrozole Bluefish należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu nowotworu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze. W leczeniu uzupełniającym można także rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfem przez 3 lata). W terapii neoadjuwantowej leczenia produktem Letrozole Bluefish może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie na wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzęść leczenie produktem Letrozole Bluefish oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia. Dzieci i młodzieży: Produkt Letrozole Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Letrozole Bluefish u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne ograniczone dane i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania. Zaburzenie czynności nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Letrozole Bluefish u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $\geq 10$  ml/min. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek z klirens kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Zaburzenia czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Letrozole Bluefish u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B wg Child-Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących leczenia produktem Letrozole Bluefish u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli. Sposób podawania: Produkt leczniczy Letrozole Bluefish należy przyjmować doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy przyjmować minującą dawkę natychmiast, gdy pacjentka sobie o tym przypomniała. Jednakże, jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki (np. pozostały 2 lub 3 godziny) należy opisać pominiętą dawkę i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Nie należy stosować podwójnej dawki, ponieważ za zastosowaniu dawek większych, niż zalecana dawka 2,5 mg obserwowano większe niż proporcjonalne zwiększenie ekspozycji układowej. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, stan endokrynologiczny przed menopauzą, ciąży, karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Menopauza: U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Letrozole Bluefish należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt Letrozole Bluefish mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie. Zaburzenia czynności nerek: Nie badano stosowania letrozolu u wystarczającej liczby pacjentek z klirens kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem produktu Letrozole Bluefish należy dokładnie rozważyć, u tych pacjentek potencjalny stosunek ryzyka do korzyści. Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh), AUC i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji były około dwa razy większe w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. Takie pacjentki powinny, dlatego pozostać pod ścisłym nadzorem. Wpływ na kość: Produkt Letrozole Bluefish jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estradiolu. Kobiety z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub też będące w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć obowiązkowo wykonane badanie gęstości kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużenia leczenia uzupełniającego, a w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia letrozolem powinny być monitorowane. Kiedy to właściwe, należy wyodróżnić i uważnie monitorować odpowiednie leczenie lub profilaktykę osteoporozy. W terapii uzupełniającej można również rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (2 lata letrozolem, a następnie 3 lata leczenia tamoksyfemem), w zależności od profilu bezpieczeństwa u danej pacjentki. Zapalenie i zerwanie ściegna. Należy starannie kontrolować stan zdrowia pacjentek i zastosować odpowiednie środki (np. unieruchomienie) dotyczące zajętego ściegna. Inne ostrzeżenia: Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Letrozole Bluefish z tamoksyfemem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy Letrozole Bluefish zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 2,5 mg tabletki powlekanej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych. Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących letrozol w leczeniu nowotworu z przerzutami oraz u około 80% pacjentek poddanych leczeniu uzupełniającemu i przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu. Większość działań niepożądanych wystąpiło w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Najczęstszy działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych były uduszenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawów, zmęczenie, nasilone pocenie i nudności. Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu letrozolu są: zdarzenia w obrębie kości (takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe). Częstość występowania tych działań niepożądanych podano poniżej. Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane: Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności). Zastosowano następującą skalę: bardzo często:  $\geq 10\%$ ; często:  $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ; niezbyt często:  $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ; rzadko:  $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ; bardzo rzadko:  $< 0,01\%$ ; częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Niezbyt często: zakażenia układu moczowego. Nowotwory łagodne, złowienne i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Niezbyt często: ból nowotworowy. Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Niezbyt często: leukopenia. Zaburzenia układu immunologicznego. Niemna: reakcja anafilaktyczna. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Bardzo często: hipercholesterolemia. Często: jadłowstręt, zmniejszony apetyt. Zaburzenia psychiczne. Często: depresja. Niezbyt często: lęk (w tym nerwowość), drażliwość. Zaburzenia układu nerwowego. Często: ból głowy, zawroty głowy. Niezbyt często: senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprzewidywalne odczuwanie bodźców (w tym parestezie i niedoculicia), zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy, zespół cieśni nadgarstka. Zaburzenia oka. Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie. Zaburzenia serca. Często: kołatanie serca. Niezbyt często: tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dławicy piersiowej, dławica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego). Zaburzenia naczyniowe. Bardzo często: uduszenia gorąca. Często: nadciśnienie tętnicze. Niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich. Rzadko: zator płny, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu. Zaburzenia oddechowe, kłaki piersiowej i śródpiersia. Niezbyt często: duszność, kaszel. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: nudności, niestrawność i, zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty. Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia i żółtaczka. Niemna: zapalenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Bardzo często: zwiększone pocenie. Często: wysypka (w tym wysypka rumieniowa, guzdkowo-krostkowa, łuszczykowata i pęcherzykowa), suchość skóry. Niezbyt często: świąd, pokrzywka. Niemna: obrzęk naczynioruchowy, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Bardzo często: bóle stawowe. Często: bóle mięśniowe, bóle kostne i, osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów. Niezbyt często: zapalenie ściegna. Rzadko: zerwanie ściegna. Niemna: palec trząskający. Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Niezbyt często: zwiększona częstość oddawania moczu. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Często: krwawienie z pochwy. Niezbyt często: upławy, suchość pochwy, ból piersi. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Bardzo często: zmęczenie (w tym osłabienie, złe samopoczucie ogólne). Często: obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej. Niezbyt często: obrzęki ogólnoustrojowe, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie, gorączka. Badania. Często: zwiększenie masy ciała. Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała. 10 Działania niepożądane leku zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami. Niektóre działania niepożądane występowały ze znacznie różniącą się częstością w leczeniu uzupełniającym. W poniższych tabelach przedstawiono informacje istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentek otrzymujących letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfem w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne letrozolem - tamoksyfemem: stotnych różnicach w częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentek otrzymujących letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfem w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne letrozolem - tamoksyfemem.

Tabela 2. Monoterapia uzupełniająca letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfemem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice.

	Letrozol, częstość występowania N= 2448		Tamoksyfem, częstość występowania N= 2447	
	Podczas leczenia (Mediana czasu obserwacji 5 lat)	W jakimkolwiek czasie po randomizacji (Mediana czasu obserwacji 8 lat)	Podczas leczenia (Mediana czasu obserwacji 5 lat)	W jakimkolwiek czasie po randomizacji (Mediana czasu obserwacji 8 lat)
Złamanie kości	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Zawał mięśnia sercowego	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Uwaga: „Podczas leczenia” obejmuje 30 dni po podaniu ostatniej dawki. „W jakimkolwiek czasie po randomizacji” obejmuje czas obserwacji po zakończeniu lub przerwaniu badania po jego zaprzestaniu. Różnice w oparciu o współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności

Tabela 3. Leczenie sekwencyjne w porównaniu z monoterapią letrozolem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice.

	Monoterapia letrozolem N=1535 5 lat	Letrozol -> tamoksyfem N=1527 2 lata -> 3 lat	Tamoksyfem -> letrozol N=1541 2 lata -> 3 lat
Złamania kości	10,0%	7,7%*	9,7%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Uderzenia gorąca	37,6%	41,7%**	43,9%**
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6%**	12,7%**

\* Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią letrozolem

\*\* Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią letrozolem

Uwaga: Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych. Działania niepożądane dotyczące serca: W leczeniu uzupełniającym, oprócz danych przedstawionych w Tabeli 2, zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane odpowiednio dla letrozolu i tamoksyfenu (przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 60 miesięcy plus 30 dni): dławica wymagająca leczenia chirurgicznego (1,0% w porównaniu z 1,0%); niewydolność serca (1,1% w porównaniu z 0,6%); nadciśnienie tętnicze (5,6% w porównaniu z 5,7%); udar naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwienności (2,1% w porównaniu z 1,9%). W przedłużonym leczeniu uzupełniającym odpowiednio dla letrozolu (mediana czasu leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu leczenia 3 lata) zgłaszano: dławicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,8% w porównaniu z 0,6%); nowe przypadki dławicy lub nasilenie istniejącej dławicy (1,4% w porównaniu z 1,0%); zawał mięśnia sercowego (1,0% w porównaniu z 0,7%); zdarzenia zakrzepowo-zatorowe\* (0,9% w porównaniu z 0,3%); udar i (lub) przemijający napad niedokrwienności\* (1,5% w porównaniu z 0,8%); uduszenia gorąca (3,6% w porównaniu z 3,6%); zwiększenie masy ciała (1,4% w porównaniu z 1,4%). Działania niepożądane w obrębie kości: Dane o bezpieczeństwie stosowania leku dla kości w leczeniu uzupełniającym, patrz Tabela 2. W przedłużonym leczeniu uzupełniającym u istotnie większej liczby pacjentek leczonych letrozolem wystąpiły złamania kości lub osteoporoza (złamanie kości 10,4% w porównaniu z 12,2%) niż u pacjentek z grupy placebo (odpowiednio 5,8% i 6,4%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5 lat w przypadku letrozolu i 3 lata w przypadku placebo. **Wielkość opakowań:** 30 i 100 tabletek powlekanych. Nie występuje wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 17025. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę. **Cena detaliczna urządzenia:** 55,90 zł dla dawki 2,5 mg/30 tabl. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,87 zł dla dawki 2,5 mg/30 tabl. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.). **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:** 04.07.2023 r.

# Anastrozol Bluefish

## Anastrozolum

**Nazwa produktu leczniczego:** Anastrozol Bluefish, 1 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki zawiera 1 mg anastrozolu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 93 mg laktazy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane. **Wskazania do stosowania:** Produkt Anastrozol Bluefish jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Zalecana dawka produktu Anastrozol Bluefish u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletki 1 mg raz na dobę. Szczególne grupy pacjentów: Dzieci i młodzieży: Anastrozol Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa

SWEDZKA JAKOŚĆ + KORZY

stosowania i skuteczności. Zaburzenia czynności nerek: Nie jest zalecana zmiana dawkowania pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, podczas podawania produktu Anastrozol Bluefish należy zachować ostrożność. Zaburzenia czynności wątroby: Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną chorobą wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Sposób podawania: Anastrozol jest przeznaczony do stosowania doustnego. **Przeciwwskazania:** Produkt Anastrozol Bluefish jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ogólnie: Anastrozol nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentki należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu łuteinizującego [LH], hormonu stymulującego wydzielanie folikulin [FSH] i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH. Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne. Wpływ na wysycenie mineralne kości: Anastrozol powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości. Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości przed rozpoczęciem leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozważyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie monitorować ich skuteczność. Należy rozważyć zastosowanie leków specjalistycznych, np. bifosfonianów, które mogą zahamować utratę minerałów spowodowaną stosowaniem anastrozolu u pacjentek po menopauzie. Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby: Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy anastrozol stosować ostrożnie. Dzieci i młodzieży: Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów. Anastrozol nie powinien być stosowany u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu. W głównym badaniu klinicznym, nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania. Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, anastrozolu nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są niedostępne. Nadwrażliwość na laktozę: Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. Anastrozol Bluefish zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” **Działania niepożądane:** Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane z badań klinicznych, badań po wprowadzeniu do obrotu lub raportów spontanicznych. Jeżeli nie podano inaczej, wyszczególnione kategorie częstości występowania zostały skalkulowane z działań niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu 3. fazy [ATAC], prowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (anastrozol, tamoksyfenu w monoterapii lub stosowane jednocześnie). Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class – SOC) i częstością zdefiniowaną jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/100$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $\leq 1/10\,000$ ). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, pokrzywka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Często: Anoreksja, hipercholesterolemia. Niezbyt często: Hiperkalcaemia (z lub bez zwiększenia stężenia hormonu przytarcznic). Zaburzenia psychiczne. Bardzo często: Depresja. Zaburzenia układu nerwowego. Bardzo często: Ból głowy; Często: Senność, zespół cięśni nadgarstka\*. Zaburzenia czucia (w tym parestezie, utrata smaku i zaburzenia smaku). Zaburzenia naczyniowe. Bardzo często: Uderzenia gorąca. Zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo często: Nudności; Często: Biegunka, wymioty. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Często: Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy. Niezbyt często: Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Bardzo często: Wysypka. Często: Ścienienie i przerzedzenie włosów, Reakcje alergiczne. Niezbyt często: Pokrzywka. Rzadko: Rumień wielopostaciowy, Reakcje alafliktoidalne, Zapalenie naczyń skórných, w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina\*\*. Bardzo rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona, Obrzęk naczynioruchowy. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Bardzo często: Bóle i sztywność stawów, Zapalenie stawów, Osteoporoza. Często: Bóle kości, Ból mięśni. Niezbyt często: Polec trzęskający. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Często: Suchota pochwy, Krwawienia z pochwy\*\*\*. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Bardzo często: Osłabienie. \*\* Przypadki zespołu cięśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u tych zażywających tamoksifen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia. \*\*\* Zapalenie naczyń skórných i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako „rzadko” ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej. \*\*\*\* Krwawienia z pochwy obserwowano często, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii z hormonalnej na terapię anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy w badaniu ATAC, niezależnie od przyczyn, zgłaszanych u pacjentek otrzymujących leczenie w badaniu klinicznym i do 14 dni po zaprzestaniu leczenia w badaniu klinicznym.

Tabela 2. Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfenu (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bóle i sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie/osłabienie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania kości	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgów, złamania kości udowej lub nadgarstka	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgów	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania złamania kości udowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienia z pochwy	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Choroba niedokrwienna sercowo-naczyniowa	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dławica piersiowa	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Zaburzenia dotyczące tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Wszelkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica żył głębokich włącznie z zatorowością płucną	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenia niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy, w grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu wskaźniki złamań wynosiły odpowiednio 22 na 1000 pacjenta-lat i 15 na 1000 pacjenta-lat. Obserwowany wskaźnik złamań w grupie anastrozolu jest podobny do wskaźnika zgłaszanego u pacjentek po menopauzie, w populacjach o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfemem. Nie ma danych potwierdzających, że wskaźniki złamań i osteoporozy obserwowane w przeprowadzonym badaniu odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania. **Wielkość opakowań:** 28, 30, 98 i 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 17141. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę. **Cena detaliczna urzędowa:** 52,45 zł dla dawki 1 mg/28 tabl. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,89 zł dla dawki 1 mg/28 tabl. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.). Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 10.06.2021 r.

# Ondansetron Bluefish

## Ondansetronum

**Nazwa produktu leczniczego:** Ondansetron Bluefish, 4 i 8 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 4 mg ondansetronu (Ondansetronum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Aspartam (E951) 0,88 mg w każdej 4 mg tabletki. Sorbitol (E420) do 8,442 mg w każdej 4 mg tabletki. Glukoza 0,3168 mg w każdej 4 mg tabletki. Maltodekstryna 0,0898 mg w każdej 4 mg tabletki. Słarki dwulfenol (E220) 0,000006 mg w każdej 4 mg tabletki. Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 8 mg ondansetronu (Ondansetronum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Aspartam (E951) 1,76 mg w każdej 8 mg tabletki. Sorbitol (E420) do 16,884 mg w każdej 8 mg tabletki. Glukoza 0,6336 mg w każdej 8 mg tabletki. Maltodekstryna 0,179 mg w każdej 8 mg tabletki. Słarki dwulfenol (E220) 0,000012 mg w każdej 8 mg tabletki. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. **Wskazania do stosowania:** Dorosli: Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię i radioterapię oraz zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym u dorosłych. Dzieci: Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku  $\geq 6$  miesięcy. Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku  $\geq 1$  miesiąca. **Dawkowanie i sposób podawania:** Do stosowania doustnego. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy połknąć na języku, gdzie w ciągu kilku sekund rozpłyną się. Do stosowania w różnych schematach dawkowania dostępne są inne moce oraz postać produktu. Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię i radioterapię: Dorosli: Siła wymiotnego działania terapii przeciwnowotworowej różni się w zależności od dawki leku i od wspólnego działania chemioterapii i radioterapii stosowanych w skojarzonym leczeniu przeciwnowotworowym. Droga podania i dawka ondansetronu powinny być dobrane elastycznie, według zasad podanych poniżej. Chemioterapia o działaniu wymiotnym i radioterapia: Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o działaniu wymiotnym lub radioterapię, ondansetron może być podawany zarówno doustnie, jak i dożylnie. U większości pacjentów, otrzymujących chemioterapię o działaniu wymiotnym lub radioterapię ondansetron należy początkowo podawać doustnie, bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a następnie doustnie w dawce 8 mg co 12 godzin. Podanie doustne: 8 mg na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem leczenia, a następnie 8 mg po 12 godzinach. W celu zapobiegania wymiotom opóźnionym lub przedłużającym się po pierwszych 24 godzinach, należy kontynuować leczenie doustne ondansetronem do 5 dni po zakończeniu terapii. Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę. Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym: Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron można podawać doustnie. W celu zapobiegania wymiotom opóźnionym lub przedłużającym się po pierwszych 24 godzinach, należy kontynuować leczenie doustne do 5 dni po zakończeniu terapii. Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę. Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) i młodzieży (< 18 lat): Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Dzieciom w wieku powyżej 2 lat ondansetron można podawać w pojedynczej dawce 0,6 do 1,2 mg, przez 15 minut bezpośrednio przed chemioterapią, a następnie 4 mg doustnie po 12 godzinach. Doustne podawanie produktu w dawce odpowiedniej do powierzchni ciała należy kontynuować do 5 dni po zakończeniu kursu leczenia. Dzieci o całkowitej powierzchni ciała od 0,6 do 1,2 m<sup>2</sup> powinny otrzymywać ondansetron w dawce 4 mg dwa razy na dobę, a dzieci o powierzchni ciała powyżej 1,2 m<sup>2</sup> powinny otrzymywać 8 mg dwa razy na dobę. Dzieci: Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię u dzieci w wieku  $\geq 6$  miesięcy i u młodzieży: Dawkowanie w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię może być ustalone na podstawie powierzchni ciała lub masy ciała – patrz poniżej. Dawkowanie dostosowane do masy ciała wymaga zastosowania większych dawek doubowych niż w przypadku dawkowania dostosowanego do powierzchni ciała. Brak danych z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu w zapobieganiu wymiotom wywołanym przez radioterapię u dzieci. Dawkowanie dostosowane do powierzchni ciała: Ondansetron należy podawać w pojedynczej dawce doustnej 5 mg/m<sup>2</sup> bezpośrednio przed chemioterapią. Dawka doustna nie powinna być większa niż 8 mg. Doustne podawanie produktu w dawce odpowiedniej do powierzchni ciała należy kontynuować do 5 dni po zakończeniu kursu leczenia. Patrz tabela 1 poniżej. Całkowita dawka doustna nie może przekroczyć dawki 32 mg stosowanej u dorosłych.

Tabela 1: Dawkowanie dostosowane do powierzchni ciała w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku  $\geq 6$  miesięcy i młodzieży

Powierzchnia ciała	Dzień 1 <sup>(a)</sup>	Dzień 2–6 <sup>(a)</sup>
<0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> doustnie + 2 mg syropu po 12 godzinach	2 mg syropu co 12 godzin
$\geq 0,6$ m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> doustnie + 4 mg w syropie lub tabletkach po 12 godzinach	4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin

a. Dawka doustna nie powinna być większa niż 8 mg.

b. Całkowita dawka doustna nie może przekroczyć dawki 32 mg stosowanej u dorosłych.

WYŚTĘPNE CENY = BLUEFISH





# Venlafaxine Bluefish XL

*Venlafaxinum*

# RYSTNE CENY = BLUEFISH

stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie. Przerwanie leczenia: W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po nagłym przerwaniu leczenia. W badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może być uzależnione od różnych czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego charakter, jednak u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominieli dawkę. Zazwyczaj objawy te ustępują samodzielnie w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od odpowiedzi pacjenta. Aktywny/niepokój psychoruchowy: Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem aktywności charakteryzującej się subiektywnie nieprzejmującym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu powiązaną często z niezdolnością do siedzenia lub stania w miejscu. Stan ten najczęściej występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe. Suchość w ustach: Suchość w ustach zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może ona zwiększać ryzyko wystąpienia prądnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej. Kutzycja: U pacjentów z cukrzycą leczenie SSRI lub wenlafaksyną może wpływać na kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zaburzenia czynności seksualnych: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych. Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI. Interakcje leku w badaniach laboratoryjnych: Opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych wykrywających obecność fenocyny (PCP) i amfetaminy w moczu. Jest to spowodowane brakiem specyficzności testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników testów można się spodziewać przez kilka dni od przerwania leczenia wenlafaksyną. Badania potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria masowa, pozwolą na odróżnienie wenlafaksyny od PCP i amfetaminy. Bawarki czerwieni allura, żółci pomarańczowa oraz błękit brylantowy mogą powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Dzieci i młodzież: Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy. W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie takiego działania niepożądanego, jak myśli samobójcze. Obserwowano również zwiększoną ilość zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania się. U dzieci w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa, bóle mięśni. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/100) podczas badań klinicznych należały nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocienie się (w tym poty nocne). Działania niepożądane podane zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania. Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często (≥1/100), często (≥1/100 do <1/100), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Bardzo często: zawroty głowy, ból głowy, nudności, suchość w ustach, nadmierne pocienie się (w tym poty nocne); często: zmniejszenie łaknienia, stan patologiczny, depersonalizacja, brak orgazmu, zmniejszone libido, nerwowość, bezsenność, niewymie, sny, senność, drżenie, persesteje, hipertonie, zaburzenia widzenia w tym niewyraźne widzenie, rozzerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji, szum w uszach, kołatanie serca, nadciśnienie tętna, rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia krwi do głowy/nagle zaczerwienienie), ziewanie, wymioty, biegunka, zaparcia, bezmocz (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), częstomocz, zaburzenia krwawienia w związku z nasileniem krwawienia lub z nasileniem nierównowagi krwawienia (np. krwotok mieższajkowy, krwotok maciczny), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji, astenia, uczucie zmęczenia, dręczenie, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi; niezbyt często: omamy, porażenie nieczulności, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (kobiety), apatia, hipomania, bruzkizm, aktywny/niepokój psychoruchowy, omioty, częste miokloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku, tachykardia, niedociśnienie ortostacyjne, zawroty głowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, obrzęk naczynioruchowy, reakcja nadwrażliwości na światło, siniaki, wysypka, łysienie, zatrzymanie moczu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała; rzadko: mania, drgawki, niestrawność mocz; częstość nieznana: trombocytopenia, zaburzenia krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia i pancytopenia), reakcje anafilaktyczne, zwiększenie wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), hiponatremia, myśli i zachowania samobójcze, majaczenie, agresja, złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskinez), dyskinesja podob. jakdra z zamkniętym kręgiem przeszerzania, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, migotanie komór, częstokurcz komorowy (w tym torsade de pointes), niedociśnienie tętna, krwawienie (krwawienie z błon śluzowych), erytrofilia placka, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczna-rozplyna nadżrka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka, radowioliza, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi. "W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”). \*\*\*Patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”. \*\*\*Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość występowania bólu głowy była podobna do wenlafaksyny i placebo. \*\*\*\*Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”). i „Wpływ na chłpki i laktację” w ChPLi. **Wielkość opakowań:** 10, 14, 28, 30, 42, 56, 70, 84, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 240, 280, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720, 780, 840, 900, 960, 1020, 1080, 1140, 1200, 1260, 1320, 1380, 1440, 1500, 1560, 1620, 1680, 1740, 1800, 1860, 1920, 1980, 2040, 2100, 2160, 2220, 2280, 2340, 2400, 2460, 2520, 2580, 2640, 2700, 2760, 2820, 2880, 2940, 3000, 3060, 3120, 3180, 3240, 3300, 3360, 3420, 3480, 3540, 3600, 3660, 3720, 3780, 3840, 3900, 3960, 4020, 4080, 4140, 4200, 4260, 4320, 4380, 4440, 4500, 4560, 4620, 4680, 4740, 4800, 4860, 4920, 4980, 5040, 5100, 5160, 5220, 5280, 5340, 5400, 5460, 5520, 5580, 5640, 5700, 5760, 5820, 5880, 5940, 6000, 6060, 6120, 6180, 6240, 6300, 6360, 6420, 6480, 6540, 6600, 6660, 6720, 6780, 6840, 6900, 6960, 7020, 7080, 7140, 7200, 7260, 7320, 7380, 7440, 7500, 7560, 7620, 7680, 7740, 7800, 7860, 7920, 7980, 8040, 8100, 8160, 8220, 8280, 8340, 8400, 8460, 8520, 8580, 8640, 8700, 8760, 8820, 8880, 8940, 9000, 9060, 9120, 9180, 9240, 9300, 9360, 9420, 9480, 9540, 9600, 9660, 9720, 9780, 9840, 9900, 9960, 10020, 10080, 10140, 10200, 10260, 10320, 10380, 10440, 10500, 10560, 10620, 10680, 10740, 10800, 10860, 10920, 10980, 11040, 11100, 11160, 11220, 11280, 11340, 11400, 11460, 11520, 11580, 11640, 11700, 11760, 11820, 11880, 11940, 12000, 12060, 12120, 12180, 12240, 12300, 12360, 12420, 12480, 12540, 12600, 12660, 12720, 12780, 12840, 12900, 12960, 13020, 13080, 13140, 13200, 13260, 13320, 13380, 13440, 13500, 13560, 13620, 13680, 13740, 13800, 13860, 13920, 13980, 14040, 14100, 14160, 14220, 14280, 14340, 14400, 14460, 14520, 14580, 14640, 14700, 14760, 14820, 14880, 14940, 15000, 15060, 15120, 15180, 15240, 15300, 15360, 15420, 15480, 15540, 15600, 15660, 15720, 15780, 15840, 15900, 15960, 16020, 16080, 16140, 16200, 16260, 16320, 16380, 16440, 16500, 16560, 16620, 16680, 16740, 16800, 16860, 16920, 16980, 17040, 17100, 17160, 17220, 17280, 17340, 17400, 17460, 17520, 17580, 17640, 17700, 17760, 17820, 17880, 17940, 18000, 18060, 18120, 18180, 18240, 18300, 18360, 18420, 18480, 18540, 18600, 18660, 18720, 18780, 18840, 18900, 18960, 19020, 19080, 19140, 19200, 19260, 19320, 19380, 19440, 19500, 19560, 19620, 19680, 19740, 19800, 19860, 19920, 19980, 20040, 20100, 20160, 20220, 20280, 20340, 20400, 20460, 20520, 20580, 20640, 20700, 20760, 20820, 20880, 20940, 21000, 21060, 21120, 21180, 21240, 21300, 21360, 21420, 21480, 21540, 21600, 21660, 21720, 21780, 21840, 21900, 21960, 22020, 22080, 22140, 22200, 22260, 22320, 22380, 22440, 22500, 22560, 22620, 22680, 22740, 22800, 22860, 22920, 22980, 23040, 23100, 23160, 23220, 23280, 23340, 23400, 23460, 23520, 23580, 23640, 23700, 23760, 23820, 23880, 23940, 24000, 24060, 24120, 24180, 24240, 24300, 24360, 24420, 24480, 24540, 24600, 24660, 24720, 24780, 24840, 24900, 24960, 25020, 25080, 25140, 25200, 25260, 25320, 25380, 25440, 25500, 25560, 25620, 25680, 25740, 25800, 25860, 25920, 25980, 26040, 26100, 26160, 26220, 26280, 26340, 26400, 26460, 26520, 26580, 26640, 26700, 26760, 26820, 26880, 26940, 27000, 27060, 27120, 27180, 27240, 27300, 27360, 27420, 27480, 27540, 27600, 27660, 27720, 27780, 27840, 27900, 27960, 28020, 28080, 28140, 28200, 28260, 28320, 28380, 28440, 28500, 28560, 28620, 28680, 28740, 28800, 28860, 28920, 28980, 29040, 29100, 29160, 29220, 29280, 29340, 29400, 29460, 29520, 29580, 29640, 29700, 29760, 29820, 29880, 29940, 30000, 30060, 30120, 30180, 30240, 30300, 30360, 30420, 30480, 30540, 30600, 30660, 30720, 30780, 30840, 30900, 30960, 31020, 31080, 31140, 31200, 31260, 31320, 31380, 31440, 31500, 31560, 31620, 31680, 31740, 31800, 31860, 31920, 31980, 32040, 32100, 32160, 32220, 32280, 32340, 32400, 32460, 32520, 32580, 32640, 32700, 32760, 32820, 32880, 32940, 33000, 33060, 33120, 33180, 33240, 33300, 33360, 33420, 33480, 33540, 33600, 33660, 33720, 33780, 33840, 33900, 33960, 34020, 34080, 34140, 34200, 34260, 34320, 34380, 34440, 34500, 34560, 34620, 34680, 34740, 34800, 34860, 34920, 34980, 35040, 35100, 35160, 35220, 35280, 35340, 35400, 35460, 35520, 35580, 35640, 35700, 35760, 35820, 35880, 35940, 36000, 36060, 36120, 36180, 36240, 36300, 36360, 36420, 36480, 36540, 36600, 36660, 36720, 36780, 36840, 36900, 36960, 37020, 37080, 37140, 37200, 37260, 37320, 37380, 37440, 37500, 37560, 37620, 37680, 37740, 37800, 37860, 37920, 37980, 38040, 38100, 38160, 38220, 38280, 38340, 38400, 38460, 38520, 38580, 38640, 38700, 38760, 38820, 38880, 38940, 39000, 39060, 39120, 39180, 39240, 39300, 39360, 39420, 39480, 39540, 39600, 39660, 39720, 39780, 39840, 39900, 39960, 40020, 40080, 40140, 40200, 40260, 40320, 40380, 40440, 40500, 40560, 40620, 40680, 40740, 40800, 40860, 40920, 40980, 41040, 41100, 41160, 41220, 41280, 41340, 41400, 41460, 41520, 41580, 41640, 41700, 41760, 41820, 41880, 41940, 42000, 42060, 42120, 42180, 42240, 42300, 42360, 42420, 42480, 42540, 42600, 42660, 42720, 42780, 42840, 42900, 42960, 43020, 43080, 43140, 43200, 43260, 43320, 43380, 43440, 43500, 43560, 43620, 43680, 43740, 43800, 43860, 43920, 43980, 44040, 44100, 44160, 44220, 44280, 44340, 44400, 44460, 44520, 44580, 44640, 44700, 44760, 44820, 44880, 44940, 45000, 45060, 45120, 45180, 45240, 45300, 45360, 45420, 45480, 45540, 45600, 45660, 45720, 45780, 45840, 45900, 45960, 46020, 46080, 46140, 46200, 46260, 46320, 46380, 46440, 46500, 46560, 46620, 46680, 46740, 46800, 46860, 46920, 46980, 47040, 47100, 47160, 47220, 47280, 47340, 47400, 47460, 47520, 47580, 47640, 47700, 47760, 47820, 47880, 47940, 48000, 48060, 48120, 48180, 48240, 48300, 48360, 48420, 48480, 48540, 48600, 48660, 48720, 48780, 48840, 48900, 48960, 49020, 49080, 49140, 49200, 49260, 49320, 49380, 49440, 49500, 49560, 49620, 49680, 49740, 49800, 49860, 49920, 49980, 50040, 50100, 50160, 50220, 50280, 50340, 50400, 50460, 50520, 50580, 50640, 50700, 50760, 50820, 50880, 50940, 51000, 51060, 51120, 51180, 51240, 51300, 51360, 51420, 51480, 51540, 51600, 51660, 51720, 51780, 51840, 51900, 51960, 52020, 52080, 52140, 52200, 52260, 52320, 52380, 52440, 52500, 52560, 52620, 52680, 52740, 52800, 52860, 52920, 52980, 53040, 53100, 53160, 53220, 53280, 53340, 53400, 53460, 53520, 53580, 53640, 53700, 53760, 53820, 53880, 53940, 54000, 54060, 54120, 54180, 54240, 54300, 54360, 54420, 54480, 54540, 54600, 54660, 54720, 54780, 54840, 54900, 54960, 55020, 55080, 55140, 55200, 55260, 55320, 55380, 55440, 55500, 55560, 55620, 55680, 55740, 55800, 55860, 55920, 55980, 56040, 56100, 56160, 56220, 56280, 56340, 56400, 56460, 56520, 56580, 56640, 56700, 56760, 56820, 56880, 56940, 57000, 57060, 57120, 57180, 57240, 57300, 57360, 57420, 57480, 57540, 57600, 57660, 57720, 57780, 57840, 57900, 57960, 58020, 58080, 58140, 58200, 58260, 58320, 58380, 58440, 58500, 58560, 58620, 58680, 58740, 58800, 58860, 58920, 58980, 59040, 59100, 59160, 59220, 59280, 59340, 59400, 59460, 59520, 59580, 59640, 59700, 59760, 59820, 59880, 59940, 60000, 60060, 60120, 60180, 60240, 60300, 60360, 60420, 60480, 60540, 60600, 60660, 60720, 60780, 60840, 60900, 60960, 61020, 61080, 61140, 61200, 61260, 61320, 61380, 61440, 61500, 61560, 61620, 61680, 61740, 61800, 61860, 61920, 61980, 62040, 62100, 62160, 62220, 62280, 62340, 62400, 62460, 62520, 62580, 62640, 62700, 62760, 62820, 62880, 62940, 63000, 63060, 63120, 63180, 63240, 63300, 63360, 63420, 63480, 63540, 63600, 63660, 63720, 63780, 63840, 63900, 63960, 64020, 64080, 64140, 64200, 64260, 64320, 64380, 64440, 64500, 64560, 64620, 64680, 64740, 64800, 64860, 64920, 64980, 65040, 65100, 65160, 65220, 65280, 65340, 65400, 65460, 65520, 65580, 65640, 65700, 65760, 65820, 65880, 65940, 66000, 66060, 66120, 66180, 66240, 66300, 66360, 66420, 66480, 66540, 66600, 66660, 66720, 66780, 66840, 66900, 66960, 67020, 67080, 67140, 67200, 67260, 67320, 67380, 67440, 67500, 67560, 67620, 67680, 67740, 67800, 67860, 67920, 67980, 68040, 68100, 68160, 68220, 68280, 68340, 68400, 68460, 68520, 68580, 68640, 68700, 68760, 68820, 68880, 68940, 69000, 69060, 69120, 69180, 69240, 69300, 69360, 69420, 69480, 69540, 69600, 69660, 69720, 69780, 69840, 69900, 69960, 70020, 70080, 70140, 70200, 70260, 70320, 70380, 70440, 70500, 70560, 70620, 70680, 70740, 70800, 70860, 70920, 70980, 71040, 71100, 71160, 71220, 71280, 71340, 71400, 71460, 71520, 71580, 71640, 71700, 71760, 71820, 71880, 71940, 72000, 72060, 72120, 72180, 72240, 72300, 72360, 72420, 72480, 72540, 72600, 72660, 72720, 72780, 72840, 72900, 72960, 73020, 73080, 73140, 73200, 73260, 73320, 73380, 73440, 73500, 73560, 73620, 73680, 73740, 73800, 73860, 73920, 73980, 74040, 74100, 74160, 74220, 74280, 74340, 74400, 74460, 74520, 74580, 74640, 74700, 74760, 74820, 74880, 74940, 75000, 75060, 75120, 75180, 75240, 75300, 75360, 75420, 75480, 75540, 75600, 75660, 75720, 75780, 75840, 75900, 75960, 76020, 76080, 76140, 76200, 76260, 76320, 76380, 76440, 76500, 76560, 76620, 76680, 76740, 76800, 76860, 76920, 76980, 77040, 77100, 77160, 77220, 77280, 77340, 77400, 77460, 77520, 77580, 77640, 77700, 77760, 77820, 77880, 77940, 78000, 78060, 78120, 78180, 78240, 78300, 78360, 78420, 78480, 78540, 78600, 78660, 78720, 78780, 78840, 78900, 78960, 79020, 79080, 79140, 79200, 79260, 79320, 79380, 79440, 79500, 79560, 79620, 79680, 79740, 79800, 79860, 79920, 79980, 80040, 80100, 80160, 80220, 80280, 80340, 80400, 80460, 80520, 80580, 80640, 80700, 80760, 80820, 80880, 80940, 81000, 81060, 81120, 81180, 81240, 81300, 81360, 81420, 81480, 81540, 81600, 81660, 81720, 81780, 81840, 81900, 81960, 82020, 82080, 82140, 82200, 82260, 82320, 82380, 82440, 82500, 82560, 82620, 82680, 82740, 82800, 82860, 82920, 82980, 83040, 83100, 83160, 83220, 83280, 83340, 83400, 83460, 83520, 83580, 83640, 83700, 83760, 83820, 83880, 83940, 84000, 84060, 84120, 84180, 84240, 84300, 84360, 84420, 84480, 84540, 84600, 84660, 84720, 84780, 84840, 84900, 84960, 85020, 85080, 85140, 85200, 85260, 85320, 85380, 85440, 85500, 85560, 85620, 85680, 85740, 85800, 85860, 85920, 85980, 86040, 86100, 86160, 86220, 86280, 86340, 86400, 86460, 86520, 86580, 86640, 86700, 86760, 86820, 86880, 86940, 87000, 87060, 87120, 87180, 87240, 87300, 87360, 87420, 8748

z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Dorolii Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (obserwowane u  $\geq 1\%$  pacjentów) podczas badań klinicznych, powiązane ze stosowaniem olanzapiny były to: senność, zwiększenie wagi ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, glukozuria, zwiększenie łaknienia, zawroty głowy, aktyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskieneza, hipotonia ortostatyczna, działanie przeciwochlergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, osłabienie, uczucie zmęczenia, gorączka, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, duża aktywność gammaglutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność kinazy kreatynowej i obrzęk. Poniżej podano działania niepożądane oraz zaburzenia badań laboratoryjnych obserwowane podczas zgłoszeń spontanicznych oraz badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Często: Eozynofilia, Leukopenia<sup>10</sup>, Neutropenia<sup>10</sup>; Rzadko: Małopłytkowość<sup>11</sup>. Zaburzenia układu immunologicznego: Niezbyt często: Nadwrażliwość<sup>12</sup>. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo często: Zwiększenie masy ciała<sup>3</sup>; Często: Zwiększenie stężenia cholesterolu<sup>13</sup>; Zwiększenie stężenia glukozy<sup>4</sup>; Zwiększenie stężenia triglicerydów<sup>14</sup>; Glukozuria, Zwiększenie łaknienia; Niezbyt często: Rozwój lub zaostrezenie cukrzycy, czasem z kwasica ketonową lub śpiączką, w tym kilka zgonów<sup>15</sup>; Rzadko: Hipotermia<sup>16</sup>. Zaburzenia układu nerwowego: Bardzo często: Senność; Często: Zawroty głowy, Aktyzja<sup>17</sup>, Parkinsonizm<sup>18</sup>, Dyskieneza<sup>19</sup>; Niezbyt często: Drgawki, w przypadku, gdy zgłaszano występowanie drgawek w wywiadzie lub istniały czynniki ryzyka drgawek<sup>20</sup>, Dystonia (w tym rotacyjne ruchy gałki ocznej)<sup>21</sup>, Półna dyskieneza<sup>22</sup>, Niepamięć<sup>23</sup>, Dyzartria, Zespół niespokojnych nóg; Rzadko: Złostliwy zespół neuroleptyczny<sup>24</sup>; Objawy odstawienne<sup>25</sup>. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Niezbyt często: Krwawienie z nosa<sup>26</sup>. Zaburzenia serca: Niezbyt często: Bradykardia, Wydłużenie odstępu QTc; Rzadko: Tachykardia komorowa, Migotanie komór, Nagły zgon<sup>27</sup>. Zaburzenia naczyń: Bardzo często: Niedociśnienie ortostatyczne<sup>28</sup>; Niezbyt często: Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich). Zaburzenia żołądka i jelit: Często: Lagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchosć błony śluzowej jamy ustnej; Niezbyt często: Wzdęcia<sup>29</sup>; Rzadko: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej<sup>30</sup>. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, Często: Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia; Rzadko: Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestazyne lub mieszane uszkodzenie wątroby)<sup>31</sup>. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: Wysypka; Niezbyt często: Nadwrażliwość na światło, łysienie; Częstość nieznana: Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi – DRESS. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: Bóle stawowe<sup>32</sup>; Rzadko: Rabdomioliza<sup>33</sup>. Zaburzenia nerek i układu moczowego: Niezbyt często: Nietrzymanie moczu, Zatrzymanie moczu, Częste oddawanie moczu<sup>34</sup>. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Często: Zaburzenia erekcji u mężczyzn, Zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet; Niezbyt często: Brak miesiączki, Powiększenie piersi, Wydzielanie mleka poza okresem karmienia, Ginekomastia/powiększenie piersi u mężczyzn; Rzadko: Priapizm<sup>35</sup>. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: Astenia, Uczucie zmęczenia, Obrzęk, Gorączka<sup>36</sup>. Badania diagnostyczne: Bardzo często: Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu<sup>37</sup>; Często: Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej<sup>38</sup>, Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej<sup>39</sup>, Duża aktywność gammaglutamilo-transferazy<sup>40</sup>, Duże stężenie kwasu moczowego<sup>41</sup>; Niezbyt często: Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, Cięża, pológ i okres okołoporodowy: Częstość nieznana: Zespół odstawienia u noworodków.

<sup>3</sup>Znaczące klinicznie zwiększenie masy ciała obserwowano w każdym zakresie wskaźnika masy ciała. Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), o  $\geq 15\%$  często (4,2%), a o  $\geq 25\%$  niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (co najmniej 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7% i 12,3% pacjentów). <sup>4</sup>Srednie zwiększenie stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) było większe u pacjentów bez dowodów na występowanie zaburzeń lipidowych w wyjściowych wartościach. <sup>5</sup>Obserwowane przypadki prawidłowych wyjściowych wartości na czczo ( $< 5,17$  mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l). Zmiany stężenia całkowitego cholesterolu na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych ( $\geq 5,17$  -  $< 6,2$  mmol/l) do wysokich ( $\geq 6,2$  mmol/l) były bardzo częste. <sup>6</sup>Obserwowane w przypadku prawidłowych wyjściowych wartości na czczo ( $< 5,6$  mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości ( $\geq 7$  mmol/l). Zmiany stężenia glukozy na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych ( $\geq 5,6$  -  $< 7$  mmol/l) do wysokich ( $\geq 7$  mmol/l) były bardzo częste. <sup>7</sup>Obserwowane w przypadku prawidłowych wyjściowych wartości na czczo ( $< 1,69$  mmol/l), które zwiększały się do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów na czczo przy wyjściowych wartościach granicznych ( $\geq 1,69$  -  $< 2,26$  mmol/l) do wysokich ( $\geq 2,26$  mmol/l) były bardzo częste. <sup>8</sup>W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie było to statystycznie istotne w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, aktyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych zwiększającymi dawkami haloperidolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych. <sup>9</sup>Jeśli nagle przerwano podawanie olanzapiny, zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. <sup>10</sup>W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy. <sup>11</sup>Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. <sup>12</sup>Oszacowana na podstawie wartości mierzonych w badaniach klinicznych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. <sup>13</sup>Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. <sup>14</sup>Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została określona na podstawie danych w Ogólnej Bazie dotyczącej Olanzapiny. <sup>15</sup>Działanie niepożądane zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla którego częstość występowania została oszacowana dla górnej granicy przedziału

**Wielkość opakowań:** 5 mg i 15 mg: 14 lub 28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. 10 mg: 14, 28 lub 56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **Podmiot odpowiedzialny:** Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 18218, 18219, 18220. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę. Maksymalna urzędowa cena detaliczna Olanzapine Bluefish wynosi: 31,09 zł dla dawki 5 mg/28 tabl.; 56,75 zł dla dawki 10 mg/28 tabl.; 80,47 zł dla dawki 15 mg/28 tabl. Maksymalna dopłata pacjenta z refundacją wynosi: 3,20 zł dla dawki 5 mg/28 tabl.; 3,20 zł dla dawki 10 mg/28 tabl.; 4,48 zł dla dawki 15 mg/28 tabl. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.). Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 21.08.2020 r.

\* Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.

\*\* Szwedzka Agencja Produktów Medycznych (MPA) jest jedną z trzech najważniejszych agencji kontroli jakości tego typu w EU.

1. R. Huhtala, et al., Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 37 (2):105–115, 2018.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials, *Lancet* 2015; 386: 1341–1352.
3. A. Tremont, J. Lu, J. T. Cole, Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review, *Ochsner Journal* 17:405–411, 2017.
4. O. Metzger-Filho, et al., Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33 (25): 2772–2779, 2015.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials, *Lancet Oncol* 2022; 23: 382–392.
6. K. Briot, et al., Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study, *Breast Cancer Res Treat* (2010) 120:127–134.
7. T. Hyder, et al., Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome: Understanding Mechanisms and Management, *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12 (7), Article 713700, 2021.
8. H. Y. Park, et al., Rapid improvement of depression and quality of life with escitalopram treatment in outpatients with breast cancer: A 12-week, open-label prospective trial, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 36 (2012) 318–323.
9. R. Haque, et al., Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction Among a Cohort of 16 887 Breast Cancer Survivors, *JNCI J Natl Cancer Inst*, Vol. 108(3), 2016.
10. G. Schillani, et al., Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases, *Tumori*, 97: 358–361, 2011.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ondansetron Bluefish
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Escitalopram Bluefish
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Venlafaxine Bluefish XL
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olanzapine Bluefish

ZYSTNE CENY = BLUEFISH

Bluefish Pharmaceuticals - szwedzka firma z siedzibą w Sztokholmie sprzedająca produkty w 13 krajach Europy.

Portfolio produktów Bluefish Pharmaceuticals w Polsce to szeroka gama leków we wszystkich głównych obszarach terapeutycznych.

## BLUEFISH = WARTOŚCI OPARTE NA MOCNYCH FILARACH

W Bluefish akceptujemy tylko najwyższe osiągalne standardy jakości i bezpieczeństwa oraz wymagamy tych samych wysokich standardów od naszych dostawców i dystrybutorów.

Wszyscy producenci, z którymi współpracuje Bluefish są regularnie kontrolowani.



Jako posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, firma musi spełniać wymóg monitorowania bezpieczeństwa produktów zatwierdzonych do stosowania na rynku europejskim.

Bluefish posiada sprawdzony proces selekcji, służący do identyfikacji produktów spełniających ustalone kryteria wewnętrzne dla każdej kategorii produktów.

Spełniamy restrykcyjne wymagania światowych organizacji dopuszczających leki do obrotu oraz międzynarodowe standardy dobrych praktyk biznesowych.



MEDICAL  
PRODUCTS  
AGENCY\*\*



BLU/02/06/2024

\*\* Szwedzka Agencja Produktów Medycznych (MPA) jest jedną z trzech najważniejszych agencji kontroli jakości tego typu w EU.