



22 June 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/303281/2020 Corr<sup>2</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος - Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 11-14 Μαΐου 2020

Η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος που περιλαμβάνεται στο παρόν έγγραφο προέρχεται από το έγγραφο με τίτλο «Συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις», το οποίο περιέχει ολόκληρο το κείμενο των συστάσεων της PRAC σχετικά με την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και ορισμένες γενικές οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό των ενδείξεων. Διατίθεται επίσης [εδώ](#) (μόνο στην αγγλική γλώσσα).

Το νέο κείμενο που προστίθεται στις πληροφορίες του προϊόντος είναι υπογραμμισμένο. Το υφιστάμενο κείμενο που διαγράφεται επισημαίνεται με διακριτή γραφή.

### 1. Μπαριστινίμμη - Εκκολπωματίτιδα (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19496)

#### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Εκκολπωματίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά εκκολπωματίτιδας και γαστρεντερικής διάτρησης σε κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η μπαριστινίμμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εκκολπωματική νόσο και ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει χρόνια θεραπεία με συγχորηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εκκολπωματίτιδα: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτικοστεροειδή και οπιοειδή. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νέα σημεία και συμπτώματα στην περιοχή της κοιλιάς θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για πρώιμη αναγνώριση της εκκολπωματίτιδας ή της γαστρεντερικής διάτρησης.

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

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



#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνότητα «όχι συχνή»: εκκολπωματίτιδα

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Olumiant

[...]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Olumiant και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν:

[...]

- είχατε στο παρελθόν εκκολπωματίτιδα (μια μορφή φλεγμονής του παχέος εντέρου) ή έλκη στο στομάχι ή το έντερο (βλ. παράγραφο 4)

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό:

- έντονος πόνος στην κοιλιά, ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται με πυρετό, ναυτία και εμετό.

Άλλα φάρμακα και Olumiant

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν από τη λήψη του Olumiant εάν λαμβάνετε:

- φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο για εκκολπωματίτιδα, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών παθήσεων των μυών ή των αρθρώσεων) και/ή οπιοειδή (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση έντονου πόνου) και/ή κορτικοστεροειδή (συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων) (βλ. παράγραφο 4).

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

[...]

- Εκκολπωματίτιδα (επώδυνη φλεγμονή μικρών θυλάκων στα τοιχώματα του εντέρου)

## 2. Βουπρενορφίνη· βουπρενορφίνη, ναλοξόνη – Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικά φάρμακα που οδηγεί στο σύνδρομο σεροτονίνης (EPITT αριθ. 19475)

### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Σύνδρομο σεροτονίνης

Η συγχορήγηση του [ονομασία προϊόντος] με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, όπως αναστολείς MAO, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRI) ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να οδηγήσουν στο σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η θεραπεία με συγχορήγηση άλλων σεροτονινεργικών παραγόντων κρίνεται απαραίτητη κλινικά, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά την αύξηση των δόσεων.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές στην ψυχική κατάσταση, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, νευρομυϊκές ανωμαλίες και/ή συμπτώματα του γαστρεντερικού.

Εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο σεροτονίνης, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το [ονομασία προϊόντος] θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χορηγείται μαζί με:

- Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αναστολείς MAO, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRI) ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, καθώς ο κίνδυνος για σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, είναι αυξημένος (βλ. παράγραφο 4.4).

### Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος], εάν έχετε:

- Κατάθλιψη ή άλλη πάθηση για την οποία λαμβάνετε θεραπεία με αντικαταθλιπτικά.

Η χρήση αυτών των φαρμάκων μαζί με το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση (βλ. «Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]»).

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του [ονομασία προϊόντος] και μπορεί ορισμένες φορές να προκαλέσουν πολύ σοβαρές αντιδράσεις. Μην πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο όσο παίρνετε το [ονομασία προϊόντος] χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, ιδιαίτερα:

- αντικαταθλιπτικά όπως μοκλοβεμίδη, τρανυλκυπρομίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη, αμιτριπτυλίνη, δοξεπίνη ή τριμιπραμίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το [ονομασία προϊόντος] και να εμφανίσετε συμπτώματα, όπως ακούσιες ρυθμικές συσπάσεις των μυών, συμπεριλαμβανομένων των μυών που ελέγχουν την κίνηση των ματιών, διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα, υπερβολική εφίδρωση, τρόμο, υπερβολικές αντανακλαστικές αντιδράσεις, υπέρταση, θερμοκρασία σώματος πάνω από 38°C. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

### 3. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)<sup>3</sup> – Νέες πληροφορίες σχετικά με τον γνωστό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19482)

Νέο κείμενο με έντονη γραφή και υπογράμμιση.

**Προτεινόμενες τροποποιήσεις στην κύρια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης (PL) για προϊόντα HRT μονοθεραπείας με οιστρογόνο και συνδυασμένης θεραπείας οιστρογόνου-προγεσταγόνου**

#### Κύρια ΠΧΠ για προϊόντα HRT

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Καρκίνος του μαστού

Το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων ~~υποδεικνύει~~ **καταδεικνύει** αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου και πιθανώς επίσης ή μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο, ο οποίος εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου

- Η τυχαίοποιημένη δοκιμή με εικονικό φάρμακο η ζμελέτη Women’s Health Initiative (WHI) και **μια μετα-ανάλυση διερευνητικών** επιδημιολογικών μελετών συμφωνούν με τα ευρήματα για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου ως HRT ο οποίος καθίσταται εμφανής μετά από 3 **(1-4)** χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο<sup>4</sup>

- [...] Μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ως επί το πλείστον μικρή αύξηση του κινδύνου διάγνωσης καρκίνου του μαστού η οποία αύξηση είναι **σημαντικά** χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται σε χρήστες συνδυασμών οιστρογόνου/προγεσταγόνου (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και επανέρχεται στο κανονικό μέσο σε μερικά (έως πέντε) χρόνια από τη διακοπή της θεραπείας. **Αποτελέσματα από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ότι μετά από τη διακοπή της θεραπείας, ο αυξημένος κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και ότι ο χρόνος που απαιτείται για να**

<sup>3</sup> Χλωροτριανισένη· συζευγμένα οιστρογόνα· συζευγμένα οιστρογόνα, βαζεδοξифένη· διενεστρόλη· διαιθυλοστυλβεστρόλη· οιστραδιόλη· οιστραδιόλη, νορεθιστερόνη· οιστριόλη· οιστρόνη· αιθινυλεστραδιόλη· μεθαλλενεστρίλη· μοξεστρόλη· προμεστριένη· τιβολόνη

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

**επανεέλθει στα κανονικά επίπεδα εξαρτάται από τη διάρκεια της προηγούμενης χρήσης της HRT. Όταν η HRT λαμβάνεται για περισσότερο από 5 χρόνια, ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμένει για 10 χρόνια ή περισσότερο.**

[...]

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Κίνδυνος καρκίνου του μαστού

- [...]
- Ο** Τυχόν αυξημένος κίνδυνος για τους χρήστες μονοθεραπείας οιστρογόνων είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που παρατηρείται στους χρήστες συνδυασμών οιστρογόνων/προγεσταγόνων.
- [...]
- Παρουσιάζονται **οι εκτιμήσεις απόλυτου κινδύνου που βασίζονται στα** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης δοκιμής με εικονικό φάρμακο (μελέτη WHI) και **της** μεγαλύτερης **μετα-ανάλυσης διερευνητικών επιδημιολογικών μελετών (MWS).**

##### Μελέτη Million Women **Μεγαλύτερη μετα-ανάλυση διερευνητικών επιδημιολογικών μελετών**

##### **Εκτιμώμενος επιπρόσθετος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μετά από 5ετή χρήση σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ηλικία κατά την έναρξη της HRT εύρος (έτη)	Επιπλέον περιστατικά <b>Επίπτωση</b> ανά 1.000 χρήστες χωρίς προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου 5 ετών <b>(50-54 ετών)*</b>	Ποσοστό κινδύνου <del>κ#</del> 95%CI#	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT σε <b>μετά από</b> διάστημα 5 ετών (95%CI)
<b>Μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,2	1-2 (0-3) <b>2,7</b>
<b>Συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,7 <b>1,6</b>	6 (5-7) <b>8,0</b>

\* Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στην **Αγγλία το 2015 σε** ανεπτυγμένες χώρες **γυναίκες με BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

#Συνολικό ποσοστό κινδύνου. Το ποσοστό κινδύνου δεν είναι σταθερό αλλά αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια της χρήσης

Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης μεταβάλλεται αναλογικά.

##### **Εκτιμώμενος επιπρόσθετος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μετά από 10ετή χρήση σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ηλικία κατά την έναρξη της HRT (έτη)	Επιπλέον περιστατικά <b>Επίπτωση</b> ανά 1.000 χρήστες χωρίς προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου <b>10 ετών (50-59 έτη)</b> *	Ποσοστό κινδύνου	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT μετά από διάστημα 10 ετών
<b>Μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,3</b>	<b>6,9-7,1</b>

		<b>Συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου</b>	
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,8</b>	<b>20,8</b>

**\*Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

**Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης θα μεταβάλλεται αναλογικά.**

## Κύριο PL για προϊόντα HRT

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το <ονομασία προϊόντος>

[...]

## Καρκίνος του μαστού

Στοιχεία υποδεικνύουν **καταδεικνύουν** ότι η λήψη **θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT)** συνδυασμένης θεραπείας οιστρογόνου-προγεσταγόνου και <sup>5</sup> πιθανότατα και **ή** μονοθεραπείας με οιστρογόνο αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ο επιπλέον κίνδυνος εξαρτάται από το διάστημα **λήψης χρήσης** της HRT. Ο επιπλέον κίνδυνος καθίσταται σαφής εντός μερικών **3** ετών **χρήσης**. Ωστόσο, επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα εντός μερικών ετών (5 κατά μέγιστο) από τη διακοπή της θεραπείας. **Μετά τη διακοπή της HRT ο επιπλέον κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμένει για 10 χρόνια ή περισσότερο εάν έχετε χρησιμοποιήσει HRT για περισσότερο από 5 χρόνια.**

*{Συμπληρωματικές πληροφορίες για προϊόντα μονοθεραπείας οιστρογόνου}*

Σε ό,τι αφορά τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μήτρας και χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο επί 5 έτη, διαπιστώθηκε μικρή ή καμία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

## Σύγκριση

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως **54-79** ετών οι οποίες δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, κατά μέσο όρο, **9-13** έως 17 στις 1.000 θα διαγνωσθούν με καρκίνο του μαστού σε διάστημα 5 ετών.

**Στις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που ξεκινούν να λαμβάνουν μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο επί 5 έτη, θα υπάρξουν 16-17 περιστατικά στους 1.000 χρήστες (ήτοι 0 έως 3 πρόσθετα περιστατικά).**

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών που **ξεκινούν να λαμβάνουν** ~~λαμβάνουν~~ HRT με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου ~~πάνω από~~ **για** 5 έτη, θα υπάρξουν **21** ~~13~~ έως 23 περιστατικά σε 1.000 χρήστες (ήτοι 4 έως **68** πρόσθετα περιστατικά).

**Στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 59 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, κατά μέσο όρο, 27 στις 1.000 θα διαγνωσθούν με καρκίνο του μαστού σε διάστημα 10 ετών.**

**Στις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που ξεκινούν να λαμβάνουν μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο επί 10 έτη, θα υπάρξουν 34 περιστατικά στους 1.000 χρήστες (ήτοι 7 πρόσθετα περιστατικά)**

**Στις γυναίκες ηλικίας 50 ετών που ξεκινούν να λαμβάνουν θεραπεία HRT οιστρογόνου-προγεσταγόνου επί 10 έτη, θα υπάρξουν 48 περιστατικά στους 1.000 χρήστες (ήτοι 21 πρόσθετα περιστατικά).**

<sup>5</sup> "And" was put in strike-through font on 3 August 2020 as it needs to be deleted from the product information.

## Προτεινόμενες τροποποιήσεις στην κύρια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης (PL) για προϊόντα HRT που είναι οιστρογόνα που χορηγούνται κολπικά για τα οποία η συστηματική έκθεση παραμένει εντός του μεταεμμηνοπαυσιακού εύρους

### Παράρτημα κύριας ΠΧΠ για προϊόντα HRT

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### **Καρκίνος του μαστού**

**Επιδημιολογικά στοιχεία από μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού οι οποίες λαμβάνουν χαμηλές δόσεις οιστρογόνων που χορηγούνται κολπικά. Παραμένει άγνωστο εάν οι χαμηλές δόσεις οιστρογόνων που χορηγούνται κολπικά οδηγούν σε επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού.** Το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου και πιθανώς επίσης και μονοθεραπεία με οιστρογόνο ως συστηματική HRT, ο οποίος εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και επανέρχεται στο κανονικό μέσο σε μερικά (έως πέντε) χρόνια από τη διακοπή της θεραπείας.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### **Κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με συστηματική HRT**

##### **Κίνδυνος καρκίνου του μαστού**

- Σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου για χρονικό διάστημα άνω των 5 ετών παρατηρήθηκε έως και διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
- Τυχόν αυξημένος κίνδυνος για τους χρήστες οιστρογόνων ως μονοθεραπεία είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που παρατηρείται στους χρήστες συνδυασμών οιστρογόνων-προγεσταγόνων.
- Το επίπεδο κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαίοποιημένης δοκιμής με εικονικό φάρμακο (μελέτη WHI) και της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης (MWS).

##### **Μελέτη Million Women Study — Εκτιμώμενος επιπλέον κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5 χρόνια χρήσης**

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες χωρίς προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου 5 ετών* <sup>[†]</sup>	Ποσοστό κινδύνου και 95%CI#	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT σε διάστημα 5 ετών (95%CI)
<b>Μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Συνολικό ποσοστό κινδύνου. Το ποσοστό κινδύνου δεν είναι σταθερό αλλά αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια της χρήσης

Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός

των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης μεταβάλλεται αναλογικά.

<sup>[†]</sup> \*Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στις ανεπτυγμένες χώρες

## Μελέτες WHI στις Η.Π.Α — επιπρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Επίπτωση ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου για διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95%CI	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT σε διάστημα 5 ετών (95%CI)
<b>Μονοθεραπεία με οιστρογόνα CEE</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 — 1,0)	-4 (-6 — 0)* <sup>[2]</sup>

### Παράρτημα κύριου PL για τη θεραπεία HRT

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το <X>

[...]

#### Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος

Οι ακόλουθοι κίνδυνοι αφορούν τα φάρμακα **θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT)** που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο, το <X> προορίζεται για τοπική ενδοκολπική θεραπεία και η απορρόφησή του στην κυκλοφορία του αίματος είναι πολύ χαμηλή. Είναι μάλλον απίθανο να επιδεινωθούν ή να υποτροπιάσουν οι παρακάτω ασθένειες κατά τη θεραπεία με το <X>, όμως εάν ανησυχείτε επισκεφθείτε τον γιατρό σας.

#### Καρκίνος του μαστού

Στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη **χρήση του <X>** συνδυασμένης θεραπείας οιστρογόνου-προγεσταγόνου και πιθανώς επίσης μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνο **δεν** αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού **σε γυναίκες που δεν είχαν καρκίνο του μαστού στο παρελθόν. Δεν είναι γνωστό εάν το <X> μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε γυναίκες που είχαν καρκίνο του μαστού στο παρελθόν.** Ο επιπλέον κίνδυνος εξαρτάται από το διάστημα λήψης της HRT. Ο επιπλέον κίνδυνος καθίσταται σαφής εντός μερικών ετών. Ωστόσο, επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα εντός μερικών ετών (5 κατά μέγιστο) από τη διακοπή της θεραπείας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ασθένειες αναφέρονται πιο συχνά σε γυναίκες που χρησιμοποιούν φάρμακα HRT τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος σε σύγκριση με γυναίκες που δεν κάνουν χρήση θεραπείας HRT. Οι κίνδυνοι αυτοί ισχύουν σε μικρότερο βαθμό για τις θεραπείες που χορηγούνται κολπικά όπως το <X>:

- καρκίνος του μαστού\*

### Προτεινόμενες τροποποιήσεις στο ΠΧΠ και στο PL του Duavine (συζευγμένα οιστρογόνα/βαζεδοξифίνη)

#### ΠΧΠ

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Καρκίνος του μαστού

Το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων **υποδεικνύει καταδεικνύει** πιθανώς αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν

<sup>[2]</sup> \*Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μίτρα, όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού



μονοθεραπεία θεραπεία **HRT** με οιστρογόνο ο οποίος εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας **λήψης της HRT**.

[...]

Μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ως επί το πλείστον μικρή αύξηση του κινδύνου διάγνωσης καρκίνου του μαστού **σε χρήστες μονοθεραπείας με οιστρογόνο** η οποία αύξηση είναι σημαντικά<sup>6</sup> χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται σε χρήστες συνδυασμών οιστρογόνου/προγεσταγόνου (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και επανέρχεται στο κανονικό μέσα σε μερικά (έως πέντε) χρόνια. **Αποτελέσματα από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ότι** μετά από τη διακοπή της θεραπείας, **ο αυξημένος κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και ότι ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει στα κανονικά επίπεδα εξαρτάται από τη διάρκεια της προηγούμενης χρήσης της HRT. Όταν η HRT λαμβάνεται για περισσότερο από 5 χρόνια, ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμένει για 10 χρόνια ή περισσότερο.**

[...]

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Κίνδυνος καρκίνου του μαστού

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με τη χρήση μόνο οιστρογόνων έχει προσδιοριστεί σε αρκετές μελέτες. Τυχόν **Ο** αυξημένος κίνδυνος για τους χρήστες μονοθεραπείας οιστρογόνων είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που παρατηρείται στους χρήστες συνδυασμών οιστρογόνων/προγεσταγόνων. Το επίπεδο κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4). **Παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις απόλυτου κινδύνου που βασίζονται στα** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης δοκιμής με εικονικό φάρμακο (μελέτη WHI) και **της** μεγαλύτερης **μετα-ανάλυσης διερευνητικών επιδημιολογικών μελετών (MWS)**.

Μελέτη WHI στις Η.Π.Α., σκέλος οιστρογόνου μόνο (ET) – επιπρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Επίπτωση ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου για διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95%CI	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες ET σε διάστημα 5 ετών (95%CI)
<b>Μονοθεραπεία με οιστρογόνα CE</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*

\*Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού

Μελέτη Million Women **Μεγαλύτερη μετα-ανάλυση διερευνητικών επιδημιολογικών μελετών** (Σκέλος οιστραδιόλης μόνο)–

**Εκτίμηση επιπρόσθετου κινδύνου για καρκίνο του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ηλικία κατά την	Επιπλέον περιστατικά Επίπτωση ανά 1.000 χρήστες χωρίς	Ποσοστό κινδύνου#	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT ET <b>σε μετά από</b> διάστημα 5 ετών (95%CI)
-----------------	-------------------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>6</sup> “Substantially” was missing in the document initially published on 23 June 2020.

<b>έναρξη της HRT</b> εύρος (έτη)	προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου 5 ετών <b>(50-54 ετών)*</b>		
		<b>Μονοθεραπεία με οιστραδιόλη μόνο</b> <b>Μονοθεραπεία με οιστρογόνο</b>	
50-65	9-12- <b>13,3</b>	1,2	1-2-(0-3)- <b>2,7</b>

\*Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στις ανεπτυγμένες χώρες **στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI 27**

**Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης θα μεταβάλλεται αναλογικά.**

# Συνολικό ποσοστό κινδύνου. Το ποσοστό κινδύνου δεν είναι σταθερό αλλά αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια της χρήσης.

**Εκτιμώμενος επιπρόσθετος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μετά από 10ετή χρήση σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Ηλικία κατά την έναρξη της HRT (έτη)</b>	<b>Επίπτωση ανά 1.000 χρήστες χωρίς προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου 10 ετών (50-59 έτη)*</b>	<b>Ποσοστό κινδύνου</b>	<b>Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT μετά από διάστημα 10 ετών</b>
<b>Μονοθεραπεία με οιστρογόνα</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,3</b>	<b>7,1</b>

\*Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI 27

**Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης θα μεταβάλλεται αναλογικά.**

**PL**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το DUAVIVE

[...]

**DUAVIVE και καρκίνος  
Καρκίνος του μαστού**

Τα στοιχεία υποδεικνύουν **καταδεικνύουν** ότι η λήψη **θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT)** αυξάνει ~~δυναμικά~~ τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο επιπλέον κίνδυνος εξαρτάται από το διάστημα λήψης **χρήσης** της HRT. Ο επιπλέον κίνδυνος καθίσταται σαφής εντός **μερικών 3 ετών χρήσης**. Ωστόσο, επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα εντός **μερικών ετών (5-κατά μέγιστο)** από τη διακοπή της θεραπείας. **Μετά τη διακοπή της HRT ο επιπλέον κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμείνει για 10 χρόνια ή περισσότερο εάν έχετε χρησιμοποιήσει HRT για περισσότερο από 5 χρόνια.** Για τις γυναίκες που χρησιμοποιούν HRT μόνο με οιστρογόνα για 5 χρόνια, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι μικρός ή δεν είναι αυξημένος.

[...]

**Προτεινόμενες τροποποιήσεις στο ΠΧΠ και στο PL της τιβολόνης**

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

## 4. Μιρταζαπίνη - Αμνησία (ΕΠΙΤΤ αριθ. 19506)

### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών - Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνότητα «συχνή»: Αμνησία\*

\*Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς επανήλθαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

### Φύλλο οδηγιών χρήσης

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα «συχνή»: Προβλήματα μνήμης, τα οποία στις περισσότερες περιπτώσεις επιλύθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας.

## 5. Μιρταζαπίνη - Αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)(ΕΠΙΤΤ αριθ. 19565)

### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCAR) συνδεδεμένες με τη θεραπεία με <μιρταζαπίνη>, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS), πομφολυγώδης δερματίτιδα και πολύμορφο ερύθημα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που ενδέχεται να υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η θεραπεία με <μιρταζαπίνη> πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μία από αυτές τις αντιδράσεις με τη χρήση της <μιρταζαπίνης>, η θεραπεία με <μιρταζαπίνη> δεν θα πρέπει ποτέ να επαναληφθεί στον συγκεκριμένο ασθενή.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCAR) συνδεδεμένες με τη θεραπεία με <μιρταζαπίνη>, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS), πομφολυγώδης δερματίτιδα και πολύμορφο ερύθημα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών - Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)

Συχνότητα: μη γνωστή

## Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε τη <μιρταζαπίνη>

**ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ - Ή - ΜΙΛΗΣΤΕ ΣΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ <μιρταζαπίνη>:**

Εάν εμφανίσατε στο παρελθόν σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή αποφολίδωση του δέρματος, φλύκταινες και/ή στοματικά έλκη μετά τη λήψη <μιρταζαπίνης> ή άλλων ιατρικών προϊόντων.

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με τη <μιρταζαπίνη>:

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (SCAR) με τη χρήση της <μιρταζαπίνης>, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS). Σταματήστε τη χρήση και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4 σε σχέση με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Εάν έχετε εμφανίσει στο παρελθόν οποιαδήποτε σοβαρή δερματική αντίδραση, η θεραπεία με <μιρταζαπίνη> δεν θα πρέπει να επαναληφθεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε τη χρήση μιρταζαπίνης και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνότητα μη γνωστή:

- Κοκκινωπές πλάκες στον κορμό, που είναι κηλίδες με βαθμιαία αλλαγή στο χρώμα του δέρματος ή κυκλικές, συχνά με φλύκταινες στο κέντρο, αποφολίδωση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εκδηλώνονται μετά από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Γενικευμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).

## 6. Σερτραλίνη – Μικροσκοπική κολίτιδα (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19513)

### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνότητα «μη γνωστή»: Μικροσκοπική κολίτιδα

### Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστή: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Φλεγμονή παχέος εντέρου (που προκαλεί διάρροια)