



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 December 2015  
EMA/PRAC/835773/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

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

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 30 Νοεμβρίου – 3 Δεκεμβρίου  
2015

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 διακερή γραφή.

### **1. Φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT), τα οποία δεν αποτελούν φαρμακοτεχνικές μορφές για κολπική χρήση και περιέχουν οιστρογόνα ή συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων (λαμβάνονται επίσης υπόψη τα προϊόντα που περιέχουν τιβολόνη). DUAVIVE (βαζεδοξιφένη, συζευγμένα οιστρογόνα) – Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών (EPITT αριθ. 18258)**

#### **1. Για προϊόντα θεραπείας HRT που περιέχουν μόνο οιστρογόνα και συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων**

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), παράγραφος 4.4: Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**



Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Η μακροχρόνια (5-10 ετών τουλάχιστον) χρήση μονοθεραπείας με οιστρογόνα έχει συνδεθεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.8). Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής WHI, καταδεικνύουν ότι η μακροχρόνια χρήση συνδυασμένων θεραπειών HRT ενδέχεται να αποδώσει συσχετιστεί με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 4.8 ΤΗΣ ΠΧΠ: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια χρήση ή χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα και ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4). Στο πλαίσιο της Million Women Study (μελέτη στην οποία συμμετείχαν ένα εκατομμύριο γυναίκες), η χορήγηση θεραπείας HRT για 5 έτη οδήγησε σε 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2-500 ασθενείς.

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία HRT σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία HRT (RR 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Η χορήγηση θεραπείας HRT για 5 έτη σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών οδήγησε σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2 000 ασθενείς. Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, περίπου 2 στις 2 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

##### **2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ Χ**

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος - πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών έχει αναφερθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT για τουλάχιστον 5 έως 10 έτη. Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, κατά μέσο όρο περίπου 2 στις 24 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία HRT για 5 έτη, θα εκδηλωθούν από 2 έως περίπου 3 περιστατικά ανά 24 000 ασθενείς (δηλ. έως και περίπου 1 επιπλέον περιστατικό).

## 2. Για προϊόντα που περιέχουν τιβολόνη

### ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 4.4 ΤΗΣ ΠΧΠ: Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Η μακροχρόνια χρήση (τουλάχιστον 5-10 έτη) προϊόντων θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.8). Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής «Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών» (WHI), καταδεικνύουν ότι η μακροχρόνια χρήση συνδυασμένων θεραπειών HRT ενδέχεται να ~~αποδώσει~~ συσχετιστεί με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στο πλαίσιο της Million Women Study καταδείχθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών με τη χρήση τιβολόνης ήταν παρόμοιος με τον κίνδυνο που συσχετίστηκε με τη χρήση άλλων τύπων θεραπείας HRT.

### ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 4.8 ΤΗΣ ΠΧΠ: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με οιστρογόνα και με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων:

Καρκίνος των ωοθηκών

~~Η μακροχρόνια χρήση~~ Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα ~~και ή~~ με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία HRT σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία HRT (RR 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Η χορήγηση θεραπείας HRT για 5 έτη σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών οδήγησε σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2 000 ασθενείς. Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, περίπου 2 στις 2 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

Στο πλαίσιο της Million Women Study, η χορήγηση θεραπείας HRT με τιβολόνη για 5 έτη οδήγησε σε 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2 500 ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη αυτή καταδείχθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών με τη χρήση τιβολόνης ήταν παρόμοιος με τον κίνδυνο που συσχετίστηκε με τη χρήση άλλων τύπων θεραπείας HRT.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης

### 2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ Χ

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος - πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών έχει αναφερθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT για τουλάχιστον 5 έως 10 έτη συγκριτικά με γυναίκες ηλικίας 50 έως 5469 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία, κατά μέσο όρο περίπου 2 στις 24 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία HRT για 5 έτη, θα εκδηλωθούν από 2 έως περίπου 3 περιστατικά ανά 24 000 ασθενείς (δηλ. έως και περίπου 1 επιπλέον περιστατικό).

Με τη χρήση του Χ, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που συσχετίστηκε με τη χρήση άλλων τύπων θεραπείας HRT.

### 3. Για το DUAVIVE

#### **ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 4.4 ΤΗΣ ΠΧΠ: Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Η μακροχρόνια χρήση (τουλάχιστον 5-10 έτη) προϊόντων θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.8). Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT μόνο με οιστρογόνα. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής WHI, καταδεικνύουν ότι η χρήση συνδυασμένων θεραπειών HRT ενδέχεται να συσχετιστεί με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επίδραση του DUAVIVE όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι γνωστή.

#### **ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 4.8 ΤΗΣ ΠΧΠ: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια χρήση/η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία HRT σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία HRT (RR 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Σημ

πλαίσιο της Million Women Study (μελέτη στην οποία συμμετείχαν ένα εκατομμύριο γυναίκες) Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών, η χορήγηση θεραπείας HRT για 5 έτη, οδηγεί σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2 5000 ασθενείς. Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, περίπου 2 στις 2 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

### **2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DUVAVIVE**

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος - πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών έχει αναφερθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT για τουλάχιστον 5 έως 10 έτη.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν HRT, κατά μέσο όρο περίπου 2 στις 24 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία HRT για 5 έτη, θα εκδηλωθούν από 2 έως περίπου 3 περιστατικά ανά 24 000 ασθενείς (δηλ. περίπου 1 επιπλέον περιστατικό). Σε περίπτωση προβληματισμού, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Η επίδραση του DUVAVIVE όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι γνωστή.

## **2. TACHOSIL (ανθρώπινο ινωδογόνο, ανθρώπινη θρομβίνη) – Εντερική απόφραξη (EPITT αριθ. 18373)**

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

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

Για να αποφευχθεί η ανάπτυξη συμφύσεων ιστού σε μη επιθυμητά σημεία, βεβαιωθείτε ότι οι περιοχές ιστού εκτός της επιθυμητής περιοχής εφαρμογής έχουν καθαριστεί επαρκώς πριν από τη χορήγηση του TachoSil (βλ. παράγραφο 6.6). Περιπτώσεις σύμφυσης στους γαστρεντερικούς ιστούς που οδήγησαν σε γαστρεντερική απόφραξη έχουν αναφερθεί με τη χρήση του προϊόντος κατά τη διεξαγωγή χειρουργικής επέμβασης στην κοιλιακή χώρα, κοντά στο έντερο.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνότητα «μη γνωστή»: Εντερική απόφραξη (σε χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνότητα «μη γνωστή»: Συμφύσεις

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Εφαρμόζεται πίεση με εμποτισμένα γάντια ή εμποτισμένο επίθεμα. Λόγω της ισχυρής συγγένειας του κολλαγόνου στο αίμα, το TachoSil μπορεί επίσης να συγκολληθεί σε χειρουργικά εργαλεία, ή γάντια ή παρακείμενους ιστούς που καλύπτονται με αίμα. Η συγκόλληση αυτή μπορεί να αποφευχθεί με τον καθαρισμό των χειρουργικών εργαλείων, των γαντιών και των παρακείμενων ιστών πριν από την εφαρμογή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε περίπτωση ανεπαρκούς καθαρισμού των παρακείμενων ιστών, ενδέχεται να προκληθούν συμφύσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά την εφαρμογή του TachoSil με άσκηση πίεσης, το γάντι ή το επίθεμα πρέπει να αφαιρεθεί με προσοχή. Για να αποφευχθεί η μετακίνησή του, το TachoSil πρέπει να συγκρατείται στη θέση του στο ένα άκρο, π.χ. με τη χρήση λαβίδας.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το TachoSil

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μετά τη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα και εάν το TachoSil συγκολληθεί σε παρακείμενους ιστούς, υπάρχει πιθανότητα δημιουργίας ουλώδων ιστών στην περιοχή στην οποία πραγματοποιείται η χειρουργική επέμβαση. Οι ουλώδεις ιστοί ενδέχεται να προκαλέσουν τη συγκόλληση επιφανειών του εντέρου, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην απόφραξη του εντέρου.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ορισμένους ασθενείς, ενδέχεται να αναπτυχθούν ουλώδεις ιστοί μετά τη χειρουργική επέμβαση και τη χρήση του TachoSil. Ενδέχεται επίσης να προκληθεί εντερική απόφραξη και άλγος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα. Η συχνότητα αυτού του τύπου συμβάντων δεν είναι γνωστή (δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας από τα διαθέσιμα δεδομένα). Ο χειρουργός σας θα διασφαλίσει τον καθαρισμό της περιοχής στην οποία πραγματοποιείται η χειρουργική επέμβαση κατά την εφαρμογή του TachoSil, ώστε να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος.

## Οδηγίες χρήσης

3. Καθαρίστε τα χειρουργικά εργαλεία, ή τα γάντια και τους παρακείμενους ιστούς, εάν είναι απαραίτητο. Το TachoSil ενδέχεται να συγκολληθεί στα χειρουργικά εργαλεία, στα γάντια ή στους παρακείμενους ιστούς που καλύπτονται με αίμα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε περίπτωση ανεπαρκούς καθαρισμού των παρακείμενων ιστών, ενδέχεται να προκληθούν συμφύσεις.