



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 December 2015  
EMA/PRAC/835762/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen

Aangenomen tijdens de zitting van het PRAC van 30 november – 3 december 2015

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig van het document genaamd 'PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen' dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor aanpassing van de productinformatie alsook enkele algemene richtsnoeren over het omgaan met signalen bevat. Het document vindt u [hier](#) (alleen in het Engels).

Nieuwe tekst die aan de productinformatie dient te worden toegevoegd, is onderstreept. Huidige tekst die dient te worden geschrapt, is ~~doorgehaald~~.

### **1. Oestrogeen of een combinatie van oestrogeen-progestageen bevattende hormoonsubstitutie therapie (HST), met uitzondering van HST voor vaginaal gebruik, tibolon-bevattende HST en DUAVIVE (combinatie van bazedoxifeen en geconjugeerde oestrogenen) – Verhoogd risico op ovariumcarcinoom (EPITT nr. 18258)**

#### **1. Voor HST met alleen oestrogeen en gecombineerde oestrogeen-progestageen HST**

##### **Samenvatting van de productkenmerken rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

~~Langdurig (ten minste 5-10 jaar) gebruik van HST met alleen oestrogeen bevattende producten is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.8). Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat~~



zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het ~~lange-termijn~~ gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met ~~duid op~~ een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

#### **SPC rubriek 4.8: Bijwerkingen**

Ovariumcarcinoom

~~Langdurig~~ Gebruik van oestrogeen monotherapie en of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4). In de Million Women Study resulteerde 5 jaar HST in 1 extra geval per 2500 gebruiksters.

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

#### **Bijsluiter**

### **2. WANNEER MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN MET DIT MIDDEL?**

Eierstokkanker (Ovariumkanker)

Eierstokkanker (~~ovariumkanker~~) is een ~~zeldzame aandoening~~ veel zeldzamer dan borstkanker. Er is een lichte toename gemeld in het risico op eierstokkanker bij ~~vrouwen die ten minste 5 tot 10 jaar HST gebruiken~~ het gebruik van oestrogeen therapie of een combinatie van oestrogeen/progestageen HST.

Het risico op eierstokkanker is afhankelijk van de leeftijd. Van de vrouwen tussen de 50 en 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen ~~er~~ ongeveer 2 op de 2000 vrouwen in een periode van 5 jaar ~~gemiddeld 2 op de 1000~~ de diagnose eierstokkanker. Onder de vrouwen die 5 jaar HST hebben gebruikt, zijn er ~~2 tot~~ ongeveer 3 gevallen per ~~21000~~ 2000 gebruiksters (d.w.z. ~~maximaal~~ ongeveer 1 extra geval ~~per 1000~~).

### **2. Voor producten die tibolon bevatten**

#### **SPC rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

~~Langdurig (ten minste 5-10 jaar) gebruik van HST met alleen oestrogeen bevattende producten is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.8). Een~~

grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het ~~lange termijn~~ gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met ~~duid~~ op een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Uit de Million Women Study bleek dat het relatieve risico voor ovariumcarcinoom bij gebruik van tibolon vergelijkbaar was met het risico bij gebruik van andere soorten HST.

#### **SPC rubriek 4.8: Bijwerkingen**

Andere bijwerkingen zijn gerapporteerd in verband met oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie:

##### Ovariumcarcinoom

~~Langdurig g~~Gebruik van oestrogeen monotherapie ~~en~~ of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95%-CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Uit de Million Women Study bleek dat, wanneer tibolon 5 jaar gebruikt wordt dit resulteerde in 1 extra geval per 2500 gebruiksters (zie rubriek 4.4). ~~Uit dit onderzoek bleek dat het relatieve risico voor ovariumkanker met gebruik van tibolon vergelijkbaar was met het risico bij het gebruik van andere soorten HST.~~

#### **Bijsluiter**

### **2. WANNEER MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN MET DIT MIDDEL?**

#### Eierstokkanker (Ovariumkanker)

Eierstokkanker (~~overariumkanker~~) is een ~~zeldzame aandoening~~ - veel zeldzamer dan borstkanker. Er is een lichte toename gemeld in het risico op eierstokkanker bij ~~vrouwen die ten minste 5 tot 10 jaar HST gebruiken.~~ het gebruik van oestrogeen therapie of een combinatie van oestrogeen/progestageen HST.

Het risico op eierstokkanker is afhankelijk van de leeftijd. Van de vrouwen tussen de 50 en 54~~69~~ jaar die geen HST gebruiken, krijgen er in een periode van 5 jaar gemiddeld ongeveer 2 op de van de 24000 de diagnose eierstokkanker in een periode van vijf jaar. Onder Van de vrouwen die 5 jaar HST hebben gebruikt, zijn er krijgen er 2 tot ongeveer 3 gevallen per 24000 gebruiksters eierstokkanker (d.w.z. maximaal ongeveer 1 extra geval per 1000).

Met het gebruik van X is het verhoogde risico op eierstokkanker vergelijkbaar met andere soorten HST.

### 3. Voor DUAVIVE

#### SPC rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

~~Langdurig (ten minste 5-10 jaar) gebruik van HST met alleen oestrogeen bevattende producten is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.8). Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.~~

~~Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).~~

Het effect van DUAVIVE op het risico van ovariumcarcinoom is onbekend.

#### SPC rubriek 4.8: Bijwerkingen

Ovariumcarcinoom

~~Langdurig g~~Gebruik van HST met oestrogeen alleen is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

~~Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95%-CI 1,31-1,56). Dit leidt voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die in de Million Women Study resulteerde 5 jaar HST in gebruiken tot ongeveer 1 extra geval per 25000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.~~

#### **Bijsluiter**

#### 2. WANNEER MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN MET DIT MIDDEL?

Eierstokkanker (ovariumkanker)

~~Eierstokkanker (ovariumkanker) is een zeldzame aandoening. veel zeldzamer dan borstkanker.~~

~~Er is een lichte toename gemeld in het risico op eierstokkanker bij het gebruik van oestrogeen HST. bij vrouwen die ten minste vijf tot tien jaar HST gebruikt hebben, is een lichte verhoging van het risico gerapporteerd.~~

~~Het risico op eierstokkanker is afhankelijk van de leeftijd. Van de vrouwen tussen de 50 en 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er in een periode van 5 jaar gemiddeld ongeveer 2 op de 24000 in een periode van 5 jaar de diagnose eierstokkanker. Onder de vrouwen die gedurende 5 jaar HST hebben gebruikt, zijn er 2 tot ongeveer 3 gevallen per 24000 gebruiksters (d.w.z. maximaal ongeveer 1 extra geval per 1000). Neem contact op met uw arts als u zich zorgen maakt.~~

Het effect van DUAVIVE op het risico van eierstokkanker is onbekend.

## 2. TACHOSIL (humaan fibrinogeen, humaan trombine) – intestinale obstructie (EPITT nr. 18373)

### Samenvatting van de productkenmerken

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de ontwikkeling van weefseladhesies op ongewenste plekken te voorkomen dient u erop te letten dat weefselgebieden buiten het gewenste toepassingsgebied goed zijn gereinigd voor toediening van TachoSil (zie rubriek 6.6). Er zijn voorvallen gemeld van adhesie aan gastro-intestinaal weefsel resulterend in gastro-intestinale obstructie bij gebruik tijdens buikchirurgie uitgevoerd in de buurt van de darmen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen:

Frequentie 'niet bekend': Ingewandenobstructie (bij buikchirurgie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Frequentie 'niet bekend': Adhesies

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De druk dient met natte handschoenen of met een bevochtigd gaas te worden uitgeoefend. Wegens de sterke affiniteit van collageen voor bloed kan TachoSil ook aan chirurgische instrumenten, ~~of~~ met bloed bedekte handschoenen of omliggende weefsels kleven. Dit kan worden vermeden door de chirurgische instrumenten, handschoenen en omliggende weefsels vóór gebruik te reinigen. Er dient hierbij te worden opgemerkt dat het niet goed reinigen van omliggende weefsels adhesies kan veroorzaken (zie rubriek 4.4). Na het aandrukken van TachoSil op de wond dient de handschoen of het gaas zorgvuldig te worden verwijderd. Om te vermijden dat TachoSil wordt losgetrokken, kan het aan een van de uiteinden op zijn plaats worden gehouden, bv. met een pincet.

### Bijsluiter

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Na een buikoperatie en als TachoSil aan omliggende weefsels kleeft, is het mogelijk dat littekenweefsel zich kan ontwikkelen in het geopereerde gebied. Littekenweefsel kan ervoor zorgen dat oppervlakken in uw darmen aan elkaar kleven, wat kan leiden tot verstopping van de darm.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Bij sommige patiënten kan zich littekenweefsel ontwikkelen na de operatie en het gebruik van TachoSil. Ook kunnen darmverstopping en pijn na buikoperaties optreden. De frequentie van deze soorten bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Om dit

risico te verminderen zal uw chirurg het operatiegebied schoonmaken wanneer TachoSil wordt  
aangebracht.

### **Instructies voor gebruik**

3. Reinig de chirurgische instrumenten, ~~of~~ handschoenen en omliggende weefsels, indien nodig. TachoSil kan kleven aan chirurgische instrumenten of met bloed bedekte handschoenen of omliggende weefsels. Er dient hierbij te worden opgemerkt dat het niet goed schoonmaken van omliggende weefsels adhesies kan veroorzaken.