



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/303285/2020 Corr<sup>2 3</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté les 11-14 mai 2020 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

### 1. Baricitinib – Diverticulite (EPITT n° 19496)

#### Résumé des caractéristiques du produit

##### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

###### Diverticulite

Des épisodes de diverticulite et de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors d'études cliniques et dans les données issues de la pharmacovigilance. Le baricitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une affection diverticulaire, et tout particulièrement chez les patients traités de façon chronique par des traitements médicamenteux concomitants qui sont associés à un risque accru de diverticulite : médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes et opioïdes. Les patients présentant une nouvelle apparition de signes et symptômes abdominaux doivent faire l'objet d'une évaluation rapide de façon à pouvoir poser un diagnostic précoce de diverticulite ou de perforation gastro-intestinale.

##### 4.8. Effets indésirables

<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.

<sup>3</sup> The French translation of the product information for hormone replacement therapy (HRT) was amended in line with the English original text on 10 November 2020 (see page 6).



Affections gastro-intestinales

Fréquence «peu fréquent»: diverticulite

### **Notice**

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Olumiant

[...]

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Olumiant ou pendant le traitement :

[...]

- si vous avez souffert d'une diverticulite (un type d'inflammation du gros intestin) ou d'ulcères de l'estomac ou des intestins (voir rubrique 4)

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, vous devez en informer immédiatement un médecin :

- douleur abdominale intense, s'accompagnant notamment de fièvre, de nausées et de vomissements.

Autres médicaments et Olumiant

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre Olumiant si vous prenez :

- des médicaments susceptibles d'accroître le risque de diverticulite, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (généralement utilisés pour traiter les épisodes douloureux et/ou inflammatoires des muscles ou des articulations) et/ou des opioïdes (utilisés pour traiter les douleurs intenses), et/ou des corticostéroïdes (généralement utilisés pour traiter les inflammations) (voir rubrique 4).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

[...]

- Diverticulite (inflammation douloureuse de petites poches dans la paroi de l'intestin)

## **2. Buprénorphine; buprénorphine, naloxone – Interaction médicamenteuse avec des médicaments sérotoninergiques entraînant un syndrome sérotoninergique (EPITT n° 19475)**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de [nom du produit] et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs

de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[Nom du produit] doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré de manière concomitante avec:

- Des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

### Notice

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre [nom du produit] si vous souffrez :

- D'une dépression ou d'une autre maladie traitée par des antidépresseurs.  
L'utilisation concomitante de ces médicaments avec [nom du produit] peut provoquer un syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle (voir « Autres médicaments et [nom du produit] »).

##### Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent intensifier les effets indésirables de [nom du produit] et parfois provoquer de très graves réactions. Ne prenez aucun autre médicament pendant que vous prenez [nom du produit] sans en avoir parlé au préalable à votre médecin, notamment :

- Des antidépresseurs tels que le moclobémide, la tranylcypromine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la duloxétine, la venlafaxine, l'amitriptyline, la doxépine, ou la trimipramine. Ces médicaments peuvent interagir avec [nom du produit] et vous pouvez présenter des symptômes tels que des contractions rythmiques involontaires des muscles, y compris des muscles qui contrôlent les mouvements de l'œil, une agitation, des hallucinations, un coma, une transpiration excessive, des tremblements, une exagération des réflexes, une augmentation de la tension musculaire, une température corporelle supérieure à 38 °C. Contactez votre médecin si vous ressentez ces symptômes.

### 3. Traitement hormonal substitutif (THS) <sup>4</sup> – Nouvelles informations sur le risque connu de cancer du sein (EPITT n° 19482)

Nouveau texte **en gras et souligné**.

#### Propositions de modifications à apporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à la notice des produits de THS à base d'œstrogènes seuls et œstroprogestatifs

##### RCP des produits de THS

##### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

###### Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles ~~suggère~~ **montre** un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif, ~~et potentiellement aussi~~ **ou** chez celles prenant un THS à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

###### Traitement œstroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo (Women's Health Initiative study (WHI) et une **méta-analyse des études épidémiologiques prospectives** montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS œstroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 **(1-4)** ans de traitement (voir rubrique 4.8).

###### Traitement par œstrogènes seuls<sup>5</sup>

- [...] Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant ~~nettement~~ plus faible que chez les utilisatrices d'association œstrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Le risque additionnel devient évident au bout de quelques années d'utilisation. Cependant, il revient à la normale après avoir arrêté le traitement pendant quelques années (au plus cinq ans). **Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.**

[...]

##### 4.8. Effets indésirables

###### Risque de cancer du sein

- [...]
- L'augmentation du risque est ~~nettement~~ plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- [...]

---

<sup>4</sup> Chlorotrianisène; œstrogènes conjugués; œstrogènes conjugués, bazedoxifène; diènestrol; diéthylstilbestrol; œstradiol; œstradiol, noréthistérone; estriol; œstrone; éthinylestradiol; méthallenestril; moxestrol; promestriène; tibolone

<sup>5</sup> Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

- **Les estimations du risque absolu basées sur les** Les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de l'étude épidémiologique la plus large **méta-analyse des études épidémiologiques prospectives** (MWS) sont présentés ci-après.

Étude «Million Women» **Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives**

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Tranche d'âge au début du THS (ans)	Nombre de cas supplémentaires <b><u>Incidence</u></b> pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans <b>(50-54 ans)*</b>	Risque relatif et IC à 95 % <sup>#</sup>	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de <b>après 5 ans (IC à 95 %)</b>
<b>THS par œstrogènes seuls</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,2	1-2 (0-3) <b>2,7</b>
<b>Association œstroprogestative</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,7 <b>1,6</b>	6 (5-7) <b>8,0</b>

\*Issu des taux d'incidence de base **en Angleterre en 2015 chez** dans les pays développés **des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

# Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Âge au début du THS (ans)	Nombre de cas supplémentaires <b><u>Incidence</u></b> pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans <b>(50-59 ans) *</b>	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
<b>THS par œstrogènes seuls</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,3</b>	<b>6-9-7,1</b>
<b>Association œstroprogestative</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,8</b>	<b>20,8</b>

\*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

**Notice des produits de THS**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit]

[...]

**Cancer du sein**

Les données disponibles suggèrent **montrent** que la prise d'un THS œstroprogestatif combiné et potentiellement aussi **ou** d'un **traitement hormonal de substitution (THS)** à base d'œstrogènes seuls augmente le risque de cancer du sein. Ce risque supplémentaire dépend de la durée de **prise** **suivi** du THS. Le risque additionnel devient évident au bout de **quelques années** **3 ans**

**d'utilisation.** Cependant, il revient à la normale en quelques années (cinq ans maximum) après l'arrêt du traitement. **Après avoir arrêté le THS, le risque additionnel diminuera dans le temps, mais pourra perdurer 10 ans ou plus si vous avez suivi un THS pendant plus de 5 ans.**

*{Informations supplémentaires pour les produits à base d'œstrogènes seuls}*

Chez les femmes qui ont subi une ablation de l'utérus et qui utilisent un THS à base d'œstrogènes seuls depuis 5 ans, on ne constate que peu ou pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

*Pour comparaison*

Chez les femmes de 50 à ~~54~~<sup>79</sup> ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer du sein sera posé, en moyenne, chez environ ~~9~~<sup>13</sup> à 17 femmes sur 1 000 après une période de cinq ans.

**Chez les femmes âgées de 50 ans qui débutent un THS à base d'œstrogènes seuls pendant 5 ans, on dénombrera 16 à 17 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 0 à 3 cas supplémentaires).**

Chez les femmes âgées de 50 à 79 ans qui ~~débutent~~ prennent un THS œstroprogestatif pendant ~~pour~~ 5 ans, on dénombrera ~~21~~<sup>13</sup> à 23 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 4 à ~~6~~<sup>8</sup> cas supplémentaires).

**Chez les femmes de 50 à 59 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer du sein sera posé, en moyenne, chez environ 27 femmes sur 1 000 après une période de dix ans.**

**Chez les femmes âgées de 50 ans qui débutent un THS à base d'estrogènes seuls<sup>6</sup> pendant 10 ans, on dénombrera 34 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 7 cas supplémentaires).**

**Chez les femmes âgées de 50 ans qui débutent un THS œstroprogestatif pendant 10 ans, on dénombrera 48 cas sur 1 000 utilisatrices (soit 21 cas supplémentaires).**

## **Propositions de modifications des RCP et notices des produits de THS qui sont des œstrogènes appliqués par voie vaginale dont l'exposition systémique demeure dans la plage post-ménopausique**

### **Annexe du RCP des produits de THS**

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Cancer du sein**

**Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent l'absence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes n'ayant aucun antécédent de cancer du sein et prenant des œstrogènes par voie vaginale à faible dose. Il n'a pas été établi si les œstrogènes par voie vaginale à faible dose favorisent la récurrence du cancer du sein.**

L'ensemble des données disponibles suggère un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS systémique à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation, mais revient à la normale après quelques années (cinq ans au plus) d'arrêt du traitement.

#### 4.8. Effets indésirables

##### **Effets de classe associés au THS systémique**

---

<sup>6</sup> « qui prennent un THS œstroprogestatif » was replaced by « qui débutent un THS à base d'estrogènes seuls » in line with the English original text.

### Risque de cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association œstroprogestative pendant plus de cinq ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé contre placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci après.

### Étude «Million Women» — Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans <sup>[1]</sup>	Risque relatif et IC à 95 % <sup>#</sup>	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
<b>THS par œstrogènes seuls</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

# Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

### Études WHI (Women Health Initiative) aux États-Unis — risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
<b>Œstrogènes conjugués équinés seuls</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 — 1,0)	-4 (-6 — 0) <sup>[2]</sup>

### **Annexe de la notice des produits de THS**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <X>

[...]

#### **THS et cancer**

Les risques ci-après s'appliquent aux médicaments de **traitement hormonal substitutif (THS)** qui circulent dans le sang. Toutefois, <X> est destiné au traitement local au niveau du vagin et son absorption dans le sang est très faible. Il est peu probable que les conditions indiquées ci-dessous s'aggravent ou récidivent lors du traitement par <X>, mais il convient de consulter un médecin si vous êtes concernée.

#### **Cancer du sein**

Les données disponibles suggèrent que la prise **l'utilisation de <X>** d'un THS œstroprogestatif combiné et potentiellement aussi d'un THS à base d'œstrogènes seuls **n'**augmente **pas** le risque de

<sup>[1]</sup> \* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

<sup>[2]</sup> \* Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

cancer du sein **chez les femmes n'ayant pas été atteinte d'un cancer du sein par le passé. Il n'a pas été établi si <X> peut être utilisé en toute sécurité chez les femmes ayant été atteintes d'un cancer du sein par le passé.** L'augmentation du risque dépend de la durée de prise de THS. Le risque additionnel devient évident au bout de quelques années. Cependant, il revient à la normale en quelques années (cinq ans maximum) après l'arrêt du traitement.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Les affections ci-après ont été signalées plus souvent chez les femmes utilisant des médicaments de THS qui circulent dans le sang que chez les femmes n'utilisant pas de THS. Ces risques s'appliquent moins en cas de traitements administrés par voie vaginale tels que <X> :

• cancer du sein;

## **Propositions de modifications du RCP et de la notice de Duavive (œstrogènes conjugués/bazédoxifène)**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Cancer du sein

Les données disponibles ~~suggèrent~~**montrent** un accroissement ~~potentiel~~ du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un ~~traitement~~ **THS** par estrogènes seuls en fonction de la durée ~~de~~ **traitement de la prise du THS.**

[...]

Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué **chez les utilisatrices d'estrogènes seuls**, ce risque étant ~~nettement~~<sup>7</sup> plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8)

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation, mais le risque retourne à la normale quelques années (cinq maximum) après l'arrêt du traitement. **Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après l'arrêt du traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise de la THS. Lorsqu'une THS a été suivie pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.**

[...]

#### 4.8. Effets indésirables

##### Risque de cancer du sein

Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'estrogènes seuls a été établi par plusieurs études. ~~Toute~~**L'**augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement par estrogènes seuls est ~~nettement~~ inférieure à celle observée chez les utilisatrices d'associations estrogènes-progestatifs. Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4). **Les estimations du risque absolu basées sur les** Les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large étude épidémiologique **méta-analyse des études épidémiologiques prospectives** (MWS) sont présentées ci-après.

<sup>7</sup> "Substantially" was missing in the document initially published on 23 June 2020.



Bras recevant des estrogènes seuls dans l'étude WHI américaine (ET) : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'ET sur 5 ans (IC à 95 %)
<b>EC seuls</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*

\*Étude WHI chez les femmes dépourvues d'utérus, ne montrant aucune augmentation du risque de cancer du sein

Étude Million Women Study **Plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives** (bras recevant l'estradiol seul) :

Risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation **chez les femmes avec un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Tranche d'âge au début du THS (ans)	Cas supplémentaires <b>Incidence</b> pour 1 000 utilisatrices n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans ( <b>50-54 ans</b> )*	Risque relatif#	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices <b>de THS</b> d'ET sur <b>après</b> 5 ans (IC 95%)
<b>Estradiol seul / Estrogène seul</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,2	1-2 (0-3) <b>2,7</b>

\*Dérivé des taux d'incidence de référence dans les pays développés **en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27**

**Remarque : étant donné que l'incidence de référence du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.**

# Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais il augmente avec la durée d'utilisation.

**Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 utilisatrices n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans ( <b>50-59 ans</b> )*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
<b>Estrogènes seuls</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,3</b>	<b>7,1</b>

\*Dérivé des taux d'incidence de référence en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un **IMC de 27**

**Remarque : étant donné que l'incidence de référence du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.**

## Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DUAVIVE

[...]

### DUAVIVE et cancer

#### Cancer du sein

Des données suggèrent **montrent** que la prise d'une thérapie hormonale substitutive (THS) par estrogènes seuls augmente **potentiellement** le risque de cancer du sein. Ce risque accru dépend de la

durée de ~~prise~~suivi de la THS. Le risque supplémentaire devient significatif au bout de **trois** quelques années<sup>8</sup>. Cependant, il revient à la normale en quelques années (cinq ans maximum) après l'arrêt du traitement. **Après avoir arrêté la THS, le risque additionnel diminuera dans le temps, mais pourra perdurer 10 ans ou plus si vous avez suivi une THS pendant plus de 5 ans.** Pour les femmes qui utilisent une thérapie hormonale substitutive (THS) par œstrogènes seuls pendant 5ans, aucune augmentation ou une augmentation légère du risque de cancer du sein a été observée.  
[...]

## Propositions de modifications du RCP et de la notice du tibolone

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

## 4. Mirtazapine – Amnésie (EPITT n° 19506)

### Résumé des caractéristiques du produit

#### 4.8. Effets indésirables

Tableau des réactions indésirables aux médicaments - Troubles du système nerveux

Fréquence «fréquent»: Amnésie\*

\*Dans la majorité des cas, les patients se sont rétablis après l'arrêt du médicament.

### Notice

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence «fréquent»: Problèmes de mémoire qui, dans la majorité des cas, disparaissent à l'arrêt du traitement.

## 5. Mirtazapine – Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (EPITT n° 19565)

### Résumé des caractéristiques du produit

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), la dermatite bulleuse et l'érythème multiforme, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées dans le cadre de traitements à base de <mirtazapine>.

Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, la <mirtazapine> doit être arrêtée immédiatement.

---

<sup>8</sup> Translation updated on 3 August 2020 in line with the original English text.

Si le patient a développé l'une de ces réactions en raison de l'utilisation de la <mirtazapine>, il ne faudra jamais recommencer un traitement à base de <mirtazapine> chez ce patient.

#### 4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), la dermatite bulleuse et l'érythème multiforme, ont été signalées dans le cadre de traitements à base de <mirtazapine> (voir rubrique 4.4).

Tableau des réactions indésirables aux médicaments - Affections de la peau et du tissu sous-cutané  
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Fréquence : indéterminée

#### **Notice**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <mirtazapine>

NE PRENEZ PAS - OU - INFORMEZ VOTRE MÉDECIN AVANT DE PRENDRE <mirtazapine>:

si vous avez déjà développé une éruption cutanée ou une desquamation graves, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris de la <mirtazapine> ou d'autres médicaments.

Faites particulièrement attention avec la <mirtazapine> :

Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés dans le cadre de la prise de <mirtazapine>. Arrêtez le traitement et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes décrits dans la rubrique 4 en lien avec ces réactions cutanées graves.

Si vous avez déjà développé une réaction cutanée grave, il conviendra de ne pas redémarrer un traitement par la <mirtazapine>.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Arrêtez la mirtazapine et contactez votre médecin ou consultez immédiatement un médecin si vous développez d'un des effets indésirables graves suivants :

Fréquence indéterminée :

- Taches rougeâtres sur le tronc qui sont des macules en forme de cibles ou des cercles, souvent avec des cloques centrales, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées par de la fièvre et des symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- Éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et dilatation des ganglions lymphatiques (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité à un médicament).

## 6. Sertraline – Colite microscopique (EPITT n° 19513)

### Résumé des caractéristiques du produit

#### 4.8. Effets indésirables

Affections gastro-intestinales

Fréquence «indéterminée»: Colite microscopique

### Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données existantes

Inflammation du côlon (provoquant des diarrhées)