



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 December 2015  
EMA/PRAC/835772/2015 Rev<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. November bis 3. Dezember 2015

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es kann [hier](#) aufgerufen werden (nur in Englisch).

Neu in die Produktinformation einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text, ist ~~durchgestrichen~~.

### **1. Arzneimittel zur Hormonersatztherapie (HRT), die nicht zur vaginalen Anwendung bestimmte Darreichungsformen sind und Estrogene oder kombinierte Estrogene-Gestagene enthalten (Arzneimittel, die Tibolon enthalten, sind ebenfalls betroffen); DUAVIVE (Bazedoxifen, konjugierte Estrogene) – Erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko (EPITT Nr. 18258)**

#### **1. Für Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Progestagen-Arzneimittel zur Hormonersatztherapie**

##### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

~~Die Langzeitanwendung (mindestens 5-10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonersatztherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8).~~ Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht



erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten<sup>1</sup> darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der ~~Langzeitanwendung~~ Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen**

Ovarialkarzinomrisiko

Die ~~Langzeitanwendung~~ Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln ~~und~~ oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten ~~Ovarialkarzinomrisiko~~ Risiko verbunden, das ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4). ~~In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2500 Anwenderinnen.~~

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95 % CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

#### **Packungsbeilage**

##### **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON X BEACHTEN?**

Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten – viel seltener als Brustkrebs. ~~Ein leicht erhöhtes Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, wurde für Frauen berichtet, die über einen Zeitraum von mindestens 5 bis 10 Jahren eine Hormonersatzbehandlung angewendet haben.~~ Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung ist mit einem leicht erhöhten Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, verbunden.

Das Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ändert sich mit dem Alter. ~~Bei~~ Zum Beispiel werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 ~~69~~ Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum ~~durchschnittlich~~ etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro ~~2000 4000~~ Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa ~~2 bis~~ 3 Fälle pro ~~2000 4000~~ Anwenderinnen auf (d. h. ~~bis zu~~ etwa 1 zusätzlicher Fall).

## **2. Für Arzneimittel, die Tibolon enthalten**

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

<sup>1</sup> Typo corrected on 9 February 2016.

## Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

~~Die Langzeitanwendung (mindestens 5-10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonersatztherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.~~

Einige weitere Studien, einschließlich der Women's Health Initiative (WHI)-Studie, deuten<sup>1</sup> darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der ~~Langzeitanwendung~~ Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Die Million Women Studie ergab, dass das relative Ovarialkarzinom-Risiko unter Tibolon vergleichbar war zu anderen Hormonsubstitutionstherapeutika.

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen**

Es wurde über andere Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Estrogen- und Estrogen-Gestagen-Therapie berichtet:

#### Ovarialkarzinom

Die ~~Langzeitanwendung~~ Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln ~~und~~ oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten ~~Ovarialkarzinomrisiko~~ Risiko verbunden, das ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

In der „Million Women Study“ ergab sich bei 5 jähriger Einnahme von ~~Hormonersatztherapie~~ Tibolon ein zusätzlicher Fall pro 2500 Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.4.). ~~Diese Studie deutete darauf hin, dass das relative Ovarialkarzinomrisiko bei Anwendung von Tibolone mit dem Risiko vergleichbar war, das mit der Anwendung anderer HRT- Typen verbunden ist.~~

### **Packungsbeilage**

#### **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON X BEACHTEN?**

##### Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten – viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung ist mit einem leicht erhöhten Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, verbunden.

---

<sup>1</sup> Typo corrected on 9 February 2016.

Das Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ändert sich mit dem Alter. Zum Beispiel Es wurde ein leicht erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei Frauen berichtet, die HRT über einen Zeitraum von mindestens 5 bis 10 Jahren HRT angewendet haben werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 2000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa 2 bis 3 Fälle pro 2000 Anwenderinnen auf (d. h. bis zu etwa 1 zusätzlicher Fall).

Das bei Anwendung von X erhöhte Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ist mit anderen Arten von Hormonersatzbehandlung vergleichbar.

### 3. Für DUA VIVE

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Die Langzeitanwendung (mindestens 5-10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonersatztherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren<sup>1</sup> zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten<sup>1</sup> darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Die Auswirkung von DUA VIVE auf das Risiko eines Ovarialkarzinoms ist nicht bekannt.

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen**

##### Ovarialkarzinom

Die Langzeitanwendung Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zur Zeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt 1 zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

---

<sup>1</sup> Typo corrected on 9 February 2016.

## Packungsbeilage

### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DUAVIVE beachten?

Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist selten – viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung ist mit einem leicht erhöhten Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, verbunden.

~~Ein leicht erhöhtes Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, wurde für Frauen berichtet, die über einen Zeitraum von mindestens 5 bis 10 Jahren eine Hormonersatzbehandlung angewendet haben.~~

Das Risiko, Eierstockkrebs zu entwickeln, ändert sich mit dem Alter. Bei Zum Beispiel werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 ~~69~~Jahren, die keine Hormonersatzbehandlung anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum durchschnittlich etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro ~~1000~~ 2000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die eine Hormonersatzbehandlung 5 Jahre lang anwenden, treten etwa ~~2 bis 3~~ Fälle pro ~~2000~~ 2000 Anwenderinnen auf (d. h. ~~bis zu~~ etwa 1 zusätzlicher Fall). Wenn Sie Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die Wirkung von DUAVIVE auf das Risiko von Eierstockkrebs ist nicht bekannt.

## 2. TACHOSIL (Fibrinogen vom Menschen, Thrombin vom Menschen) – Darmverschluss (EPITT Nr. 18373)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Entwicklung von Gewebeverklebungen an unerwünschten Stellen zu vermeiden, muss sichergestellt werden, dass die unmittelbare Umgebung der zu behandelnden Stelle vor der Anwendung von TachoSil sorgfältig gereinigt wird (siehe Abschnitt 6.6.). Bei der Anwendung des Produktes während bauchchirurgischer Operationen in unmittelbarer anatomischer Nähe des Darmes wurde über gastro-intestinale Verklebungen berichtet, die zur Obstruktion im Gastrointestinaltrakt führten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufigkeit „nicht bekannt“: Darmverschluss (in der Bauchchirurgie)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:

Häufigkeit „nicht bekannt“: Adhäsionen

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Der Druck wird mit befeuchteten Handschuhen oder einer befeuchteten Kompresse ausgeübt. Aufgrund der hohen Affinität von Kollagen zu Blut, kann TachoSil auch an Blut benetzten chirurgischen Instrumenten, Handschuhen oder umgebendem Gewebe anhaften. Dies kann durch Reinigen der chirurgischen Instrumente und der Handschuhe sowie der umgebenden Gewebe vor der Anwendung verhindert werden. Hervorzuheben ist, dass das Versäumen einer angemessenen Reinigung/Trocknung der umgebenden Gewebe Verklebungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4). Nachdem TachoSil mit Druck auf die Wunde aufgebracht wurde, müssen Handschuhe oder Kompresse vorsichtig entfernt werden. Um zu verhindern, dass sich TachoSil ablöst, kann es an einem Ende, z. B. mit einer Pinzette, festgehalten werden.

### **Packungsbeilage**

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TachoSil beachten?**

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Nach bauchchirurgischer Operation und wenn TachoSil an den umgebenden Geweben haftet, kann sich Narbengewebe an der operierten Stelle bilden. Wegen des Narbengewebes können die Oberflächen des Darmes zusammenkleben, was zu Darmverschluss führen kann.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Nach der chirurgischen Behandlung und der Anwendung von TachoSil kann sich Narbengewebe bilden. Nach einer bauchchirurgischer Operation mit Anwendung von Tachosil können Darmverschluss und Schmerzen auftreten. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Ihr Chirurg stellt sicher, dass zur Verringerung des Risikos im Falle der Anwendung von TachoSil das Operationsgebiet gereinigt wird.

### **Gebrauchsanweisung**

3. Reinigen Sie die chirurgischen Instrumente, Handschuhe und die umgebenden Gewebe, falls notwendig. TachoSil kann an mit Blut benetzten chirurgischen Instrumenten oder Handschuhen bzw. an umgebenden Geweben haften. Hervorzuheben ist, dass das Unterlassen einer angemessenen Reinigung des Wundgebietes zu Verklebungen der umgebenden Gewebe führen kann.