22 June 2020[1]
EMA/PRAC/303269/2020 Corr[2]
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Formulazzjoni ġdida tal-kliem tal-informazzjoni dwar prodott – Siltiet mir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali

Adottati fil-PRAC ta' bejn il-11 u l-14 ta' Mejju 2020

Il-kliem tal-informazzjoni dwar il-prodott f'dan id-dokument huwa estratt mid-dokument bit-titlu 'Rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali' li fih it-test sħiħ tar-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC għall-aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll xi gwida ġenerali dwar il-ġestjoni tas-sinjali. Jista' jinstab ***hawnhekk*** (bl-Ingliż biss).

It-test il-ġdid li għandu jiżdied mal-informazzjoni dwar il-prodott huwa <u>sottolineat</u>. It-test attwali li għandu jitħassar huwa ~~maqtugħ~~.

1. Baricitinib – Divertikulite (EPITT nru 19496)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

<u>Divertikulite</u>

<u>Avvenimenti ta' divertikulite u perforazzjoni gastrointestinali ġew irrapportati fi provi kliniċi u minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq. Baricitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard divertikulari u speċjalment f'pazjenti ttrattati kronikament b'medikazzjonijiet konkomitanti assoċjati ma' riskju miżjud ta' divertikulite: prodotti antinfjammatorji nonsterojdali, kortikosterojdi u opjojdi. Pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi addominali ġodda għandhom jiġu evalwati minnufih għall-identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite jew perforazzjoni gastrointestinali.</u>

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Disturbi gastrointestinali

[1] Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to PRAC recommendations on safety signals.
[2] Some minor amendments were implemented in the product information for hormone replacement therapy (HRT) on 3 August 2020.

© European Medicines Agency, 2020. Reproduction is authorised the source is acknowledged.

Frekwenza "mhux komuni": divertikulite

Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Olumiant

[…]

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Olumiant jekk inti:

[…]

- kellek divertikulite (tip ta' infjammazzjoni tal-musrana l-kbira) jew ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren (ara sezzjoni 4)

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, għandek tgħid lil tabib minnufih:

- uġigħ addominali sever speċjalment akkumpanjat minn deni, dardir u rimettar.

Mediċini oħra u Olumiant

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Olumiant jekk tkun qed tieħu:

- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta' divertikulite bħal mediċini antinfjammatorji nonsterojdali (li normalment jintużaw biex jittrattaw kondizzjonijiet bl-uġigħ u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi) u/jew opjojdi (jintużaw biex jittrattaw uġigħ sever), u/jew kortikosterojdi (li normalment jintużaw biex jittrattaw kondizzjonijiet infjammatorji) (ara sezzjoni 4).

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

[…]

- Divertikulite (infjammazzjoni bl-uġigħ ta' bwiet żgħar fil-kisja tal-musrana tiegħek)

2. Buprenorphine; buprenorphine, naloxone – Interazzjoni bejn il-mediċini ma' mediċini serotonerġiċi li twassal għal sindromu ta' serotonin (EPITT nru 19475)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sindromu ta' serotonin

L-għoti konkomitanti ta' [isem tal-prodott] u aġenti serotonerġiċi oħra, bħal inibituri tal-MAO, inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), inibituri tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs) jew antidepressanti triċikliċi jista' jirriżulta fis-sindromu ta' serotonin, kondizzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).

Jekk it-trattament konkomitanti ma' aġenti serotonerġiċi oħra jkun klinikament garantit, hija rakkomandata osservazzjoni bir-reqqa tal-pazjent, b'mod partikolari waqt il-bidu tat-trattament u żidiet fid-doża.

Is-sintomi tas-sindromu ta' serotonin jistgħu jinkludu bidliet fl-istatus mentali, instabbiltà awtonomika, anormalitajiet newromuskolari, u/jew sintomi gastrointestinali.

Jekk ikun hemm suspett ta' sindromu ta' serotonin, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-terapija, skont is-severità tas-sintomi.

4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

[Isem il-prodott] għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma':

- Prodotti mediċinali serotonerġiċi, bħal inibituri tal-MAO, inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), inibituri tat-teħid mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs) jew antidepressanti triċikliċi peress li r-riskju ta' sindromu ta' serotonin, kondizzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, jiżdied (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu [isem il-prodott]

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu [isem il-prodott] jekk għandek:

- Dipressjoni jew kondizzjonijiet oħra li jiġu ttrattati b'antidipressanti.

  L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' [isem il-prodott] jista' jwassal għas-sindromu ta' serotonin, kondizzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (ara "Mediċini oħra u [isem il-prodott]").

Mediċini oħra u [isem il-prodott]

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' [isem il-prodott] u xi drabi jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet serji ħafna. Ma għandek tieħu l-ebda mediċina oħra waqt li tkun qed tieħu [isem il-prodott] mingħajr ma tkun tkellimt mat-tabib tiegħek qabel, speċjalment:

- antidipressanti bħal moclobemide, tranylcypromine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, doxepine, jew trimipramine. Dawn il-mediċini jistgħu jinteraġixxu ma' [isem il-prodott] u tista' tesperjenza sintomi bħal kontrazzjonijiet involontarji, ritmiċi tal-muskoli, inklużi l-muskoli li jikkontrollaw il-moviment tal-għajnejn, aġitazzjoni, alluċinazzjonijiet, koma, għaraq eċċessiv, rogħda, esaġerazzjoni ta' riflessi, tensjoni miżjuda fil-muskoli, temperatura tal-ġisem 'il fuq minn 38 C. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek meta tesperjenza sintomi bħal dawn.

3. Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT)[3] – Informazzjoni ġdida dwar ir-riskju magħruf ta' kanċer tas-sider (EPITT nru 19482)

Test ġdid **b'tipa grassa u sottolinjat**.

Emendi proposti fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) ewlieni u l-fuljett ta' tagħrif (PL) għal prodotti tal-HRT tal-estroġenu biss u prodotti tal-HRT ta' estroġenu u proġestoġenu kombinati

SmPC ewlieni għall-prodotti tal-HRT

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kanċer tas-sider

L-evidenza ġenerali ~~tissuġġerixxi~~ **turi** żieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider f'nisa li jieħdu HRT ta' estroġenu u proġestoġenu kombinati ~~u possibbilment ukoll~~ **jew** HRT ta' estroġenu biss, li tiddependi mit-tul tat-teħid tal-HRT.

Terapija ta' estroġenu u proġestoġenu kombinati

- Il-prova aleatorja kkontrollata bil-plaċebo, ~~(~~l-istudju tal-Inizjattiva għas-Saħħa tan-Nisa (WHI), u **metaanaliżi ta'** studji epidemjoloġiċi **prospettivi** huma konsistenti fis-sejbien ta' riskju miżjud ta' kanċer tas-sider f'nisa li jieħdu estroġenu-proġesteġenu kombinati għal HRT li ssir evidenti wara madwar 3 **(sena-4)** snin (ara sezzjoni 4.8).

HRT bl-estroġenu biss[4]

- […] Studji ta' osservazzjoni rrappurtaw l-aktar żieda żgħira fir-riskju li jiġi dijanjostikat kanċer tas-sider, li hija ~~ferm~~ aktar baxxa minn dik li nstabet f'utenti ta' terapiji kombinati ta' estroġenu u proġestoġenu (ara sezzjoni 4.8).

~~Ir-riskju eċċessiv isir evidenti wara ftit snin ta' użu iżda jerġa' lura għal-linja bażi wara ftit snin (l-aktar ħamsa)~~ **Ir-riżultati minn metaanaliżi kbira wrew li** wara li jitwaqqaf it-trattament**, ir-riskju eċċessiv se jonqos maż-żmien u ż-żmien meħtieġ għar-ritorn fil-linja bażi jiddependi mit-tul tal-użu preċedenti tal-HRT. Meta l-HRT ittieħdet għal aktar minn 5 snin, ir-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar.**

[…]

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Riskju ta' kanċer tas-sider

- […]
- **Ir-**~~Kwalunkwe~~riskju miżjud fl-utenti ta' terapija ta' estroġeni biss huwa ~~ferm~~ aktar baxx minn dak fl-utenti ta' terapiji kombinati ta' estroġeni u proġestoġeni.
- […]
- **Stimi tar-riskju assolut ibbażati fuq** ~~Ir-R~~**r**iżultati tal-ikbar prova klinika aleatorja kkontrollata bi plaċebo (l-istudju WHI) u l-ikbar **metaanaliżi ta'** studj~~u~~**i** epidemjoloġi~~ku~~**ċi** **prospettivi** ~~(MWS)~~huma ppreżentati.

[3] Chlorotrianisene; estroġeni konjugati; estroġeni konjugati, bazedoxifene; dienestrol; diethylstilbestrol; estradiol; estradiol, norethisterone; estriol; estrone; ethinylestradiol; methallenestril; moxestrol; promestriene; tibolone

[4] Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

L-ikbar metaanaliżi ta' ~~L-~~istudj**i**~~u~~ **epidemjoloġiċi prospettivi** ~~fuq miljun mara~~

Riskju addizzjonali stmat ta' kanċer tas-sider wara 5 snin ta' użu f' nisa b'BMI 27 (kg/m^2)

~~Firxa ta' e~~Età **fil-bidu tal-HRT** (snin)	~~Każijiet addizzjonali~~ **Inċidenza**kull 1 000 persuna li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta' 5 snin **(50-54 sena)***	Proporzjon ta' riskju ~~u 95%CI#~~	Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-HRT ~~fuq~~ **wara** 5 snin ~~(95%CI)~~
		HRT bl-estroġenu biss	
50~~-65~~	~~9-12~~ **13.3**	1.2	~~1-2 (0-3)~~ **2.7**
		Estroġenu u proġestoġenu kombinati	
50~~-65~~	~~9-12~~ **13.3**	~~1.7~~ **1.6**	~~6 (5-7)~~ **8.0**

*Meħud mir-rati ta' inċidenza tal-linja bażi **fl-Ingilterra fl-2015 f'**~~fil-pajjiżi żviluppati~~**nisa b'BMI 27 (kg/m^2)**
~~#Proporzjon ta' riskju totali. Il-proporzjon tar-riskju mhuwiex kostanti iżda se jiżdied maż-żieda fit-tul tal-użu.~~
Nota: Minħabba li l-inċidenza ta' sfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider se jinbidel ukoll b'mod proporzjonat.

Riskju addizzjonali stmat ta' kanċer tas-sider wara 10 snin ta' użu f'nisa b'BMI 27 (kg/m^2)

Età fil-bidu tal-HRT (snin)	~~**Każijiet addizzjonali**~~ **Inċidenza għal kull 1 000 utent li qatt ma użaw HRT matul perjodu ta' 10 snin (50-59 sena) ***	**Proporzjon ta' riskju**	**Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 10 snin**
		HRT bl-estroġenu biss	
50	**26.6**	**1.3**	~~6.9~~ **7.1**
		Estroġenu u proġestoġenu kombinati	
50	**26.6**	**1.8**	**20.8**

***Meħuda mir-rati ta' inċidenza tal-linja bażi fl-Ingilterra fl-2015 f'nisa b'BMI 27 (kg/m^2)**
Nota: Peress li l-inċidenza ta' sfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider ser jinbidel ukoll b'mod proporzjonali.

PL ewlieni għall-prodotti tal-HRT
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża <isem il-prodott>

[...]

Kanċer tas-sider

L-evidenza ~~tissuġġerixxi~~ **turi** li jekk tieħu **terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (**HRT**)** li jkun fiha estroġenu u proġestoġenu kombinat ~~u~~[5] ~~possibbilment ukoll~~ **jew** estroġenu biss, dan iżid ir-riskju ta' kanċer tas-sider. Ir-riskju addizzjonali jiddependi minn kemm iddum ~~tieħu~~**tuża** HRT. Ir-riskju addizzjonali jsir evidenti fi żmien ~~ftit~~ **3** snin **ta' użu**. ~~Madankollu, jerġa' lura għan-normal fi żmien ftit snin (l-aktar 5 snin) wara li twaqqaf it-trattament.~~ **Wara li twaqqaf l-HRT, ir-riskju żejjed se jonqos maż-żmien, iżda r-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar jekk tkun użajt HRT għal aktar minn 5 snin.**

~~*{Informazzjoni addizzjonali għal prodotti tal-estroġenu biss}*~~

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

~~Għan-nisa li jkun tneħħielhom l-utru tagħhom u li jkunu qed jużaw HRT bl-estroġenu biss għal 5 snin, jidher li ftit li xejn hemm żieda fir-riskju tal-kanċer tas-sider.~~

Qabbel

F'nisa li għandhom bejn 50 sa **54**~~79~~ sena li mhumiex qegħdin jieħdu HRT, bħala medja ~~9~~ **13** sa 17 minn 1 000 se jiġu dijanjostikati b'kanċer tal-ovarji fuq perjodu ta' 5 snin.
Għan-nisa li għandhom 50 li jibdew jieħdu HRT bl-estroġenu biss għal 5 snin, ser ikun hemm 16-17-il każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 0 sa 3 każijiet żejda).
Għan-nisa li għandhom bejn 50 ~~u 79~~ sena li **jibdew** ~~qed~~jieħdu HRT bl-estroġenu u l-proġestoġenu ~~matul~~**għal** 5 snin, se jkun hemm **21** ~~13 sa 23~~ każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 4 sa ~~6~~**8** każijiet żejda).

F'nisa li għandhom bejn 50 u 59 sena li mhumiex jieħdu HRT, bħala medja, 27 minn kull 1 000 se jiġu dijanjostikati b'kanċer tas-sider matul perjodu ta' 10 snin.
Għan-nisa li għandhom 50 li jibdew jieħdu HRT bl-estroġenu biss għal 10 snin, se jkun hemm 34 każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 7 każijiet żejda)
Għan-nisa li għandhom 50 li jibdew jieħdu HRT bl-estroġenu u l-proġestoġenu għal 10 snin, se jkun hemm 48 każ minn kull 1 000 utent (jiġifieri 21 każ żejda).

Emendi proposti fl-SmPC u l-PL tal-prodotti tal-HRT li huma estroġeni applikati b'mod vaġinali li minnhom l-esponiment sistemiku jibqa' fil-medda ta' wara l-menopawża

SmPC ewlieni għall-Anness tal-HRT

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kanċer tas-sider
Evidenza epidemjoloġika minn metaanaliżi kbira tissuġġerixxi li ma jkunx hemm żieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider f'nisa mingħajr storja ta' kanċer tas-sider li jieħdu estroġeni ta' doża baxxa applikati b'mod vaġinali. Mhux magħruf jekk estroġeni ta' doża baxxa applikati b'mod vaġinali jistimulawx ir-rikorrenza tal-kanċer tas-sider. ~~L-evidenza globali tissuġġerixxi riskju miżjud ta' kanċer tas-sider fin-nisa li jkunu qed jieħdu estroġenu u proġestoġenu kombinati u possibbilment anki HRT sistemika bl-estroġenu biss, li huwa dipendenti fuq id-durata tat-teħid tal-HRT.~~

~~Ir-riskju eċċessiv isir evidenti wara ftit snin ta' użu iżda jerġa' lura għal-linja bażi wara ftit snin (l-aktar ħamsa) wara li jitwaqqaf it-trattament.~~

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Effetti tal-klassi assoċjati mal-HRT sistemika

~~**Riskju ta' kanċer tas-sider**~~

- ~~Huwa rrappurtat riskju sa darbtejn akbar li jiġi dijanjostikat kanċer tas-sider f'nisa li jkunu qed jieħdu terapija ta' estroġenu u proġestoġenu kombinati għal aktar minn 5 snin.~~
- ~~Kwalunkwe riskju miżjud fl-utenti ta' terapija ta' estroġeni biss huwa ferm aktar baxx minn dak fl-utenti ta' terapiji kombinati ta' estroġeni u proġestoġeni.~~
- ~~Il-livell ta' riskju jiddependi fuq it-tul tal-użu (ara sezzjoni 4.4).~~

- ~~Ir-riżultati tal-ikbar prova klinika kontrollata bi plaċebo aleatorja (l-istudju WHI) u l-ikbar studju epidemjoloġiku (MWS) huma ppreżentati.~~

~~L-istudju fuq Miljun Mara – Riskju miżjud stmat ta' kanċer tas-sider wara 5 snin ta' użu~~

~~Firxa ta' etajiet (snin)~~	~~Każijiet addizzjonali kull 1 000 persuna li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta' 5 snin*[1]~~	~~Proporzjon ta' riskju u 95%CI#~~	~~Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-HRT fuq 5 snin (95 % CI)~~
		~~HRT bl-estroġenu biss~~	
~~50-65~~	~~9-12~~	~~1.2~~	~~1-2 (0-3)~~

~~#Proporzjon ta' riskju totali. Il-proporzjon tar-riskju mhuwiex kostanti iżda se jiżdied maż-żieda fit-tul tal-użu.~~
~~Nota: Peress li l-inċidenza tal-isfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider se jinbidel ukoll b'mod proporzjonat.~~

~~L-istudji US WHI - riskju miżjud ta' kanċer tas-sider wara 5 snin ta' użu~~

~~Firxa ta' etajiet (snin)~~	~~Inċidenza kull 1 000 mara fi studju kontrollat bi plaċebo fuq 5 snin~~	~~Proporzjon ta' riskju u 95 %CI~~	~~Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-HRT fuq 5 snin (95 % CI)~~
		~~CEE bl-estroġenu biss~~	
~~50-79~~	~~21~~	~~0.8 (0.7 – 1.0)~~	~~-4 (-6 – 0)*[2]~~

PL ewlieni għall-Anness tal-HRT

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża <X >

[…]

HRT u l-kanċer

Japplikaw ir-riskji li ġejjin għal mediċini ta' **<u>terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (</u>**HRT**<u>)</u>** li jiċċirkolaw fid-demm. Madankollu <X> huwa għal trattament lokali fil-vaġina u l-assorbiment fid-demm huwa baxx ħafna. Hemm inqas probabbiltà li l-kondizzjonijiet imsemmija hawn taħt se jiggravaw jew jirritornaw waqt it-trattament b'<X>, iżda jekk inti mħassba, għandek tara lit-tabib tiegħek.

Kanċer tas-sider

L-evidenza tissuġġerixxi li jekk ~~tieħu~~ **<u>tuża <X></u>** ~~HRT li jkun fiha estroġenu u proġestoġenu kombinat u possibbilment ukoll estroġenu biss~~ dan **<u>ma jżidx</u>** ~~iżid~~ ir-riskju ta' kanċer tas-sider **<u>f'nisa li ma kellhomx kanċer tas-sider fil-passat</u>**. **<u>Mhux magħruf jekk <X> jistax jintuża b'mod sikur f'nisa li kellhom kanċer tas-sider fil-passat</u>**. ~~Ir-riskju addizzjonali jiddependi fuq kemm iddum tieħu HRT. Ir-riskju addizzjonali jsir evidenti fi żmien ftit snin. Madankollu, jerġa' lura għan-normal fi żmien ftit snin (laktar 5 snin) wara li twaqqaf it-trattament.~~

4. Effetti sekondarji possibbli

Il-mard li ġej huwa rrappurtat aktar ta' spiss f'nisa li jkunu qed jużaw mediċini tal-HRT li jiċċirkolaw fid-demm meta mqabbel ma' nisa li ma jkunux qed jużaw l-HRT. Dawn ir-riskji japplikaw inqas għal trattamenti mogħtija ġol-vaġina bħal <X>:

- ~~kanċer tas-sider;~~

~~[1] *Meħud mir-rati ta' inċidenza tal-linja bażi fil-pajjiżi żviluppati~~
~~[2] *Studju WHI f'nisa mingħajr utru, li ma weriex żieda fir-riskju tal-kanċer tas-sider~~

Emendi proposti fl-SmPC u l-PL ta’ Duavive (estroġeni konjugati/bazedoxifene)

SmPC

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kanċer tas-sider
L-evidenza ġenerali ~~tissuġġerixxi~~ **turi** żieda ~~possibbli~~ fir-riskju ta’ kanċer tas-sider f’nisa li jieħdu **HRT** ~~terapija~~ ta’ estroġenu biss li tiddependi mit-tul tat-~~terapija~~**teħid tal-HRT**.

[…]

Studji ta’ osservazzjoni rrappurtaw l-aktar żieda żgħira fir-riskju li jiġi dijanjostikat kanċer tas-sider **fl-utenti tal-estroġenu biss**, li hija ~~ferm~~[6] aktar baxxa minn dik li nstabet f’utenti ta’ terapiji kombinati ta’ estroġenu u proġestoġenu (ara sezzjoni 4.8).
~~Ir-riskju eċċessiv isir evidenti wara ftit snin ta’ użu iżda jerġa’ lura għal-linja bażi wara ftit snin (l-aktar ħamsa)~~**Riżultati minn metaanaliżi kbira wrew li** wara li jitwaqqaf it-trattament~~.~~**, ir-riskju eċċessiv se jonqos maż-żmien u ż-żmien meħtieġ għar-ritorn fil-linja bażi jiddependi mit-tul ta’ użu tal-HRT preċedenti. Meta l-HRT ittieħdet għal aktar minn 5 snin, ir-riskju jista’ jippersisti għal 10 snin jew aktar.**

[…]

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Riskju ta’ kanċer tas-sider
Ir-riskju ta’ kanċer tas-sider assoċjat mal-użu ta’ estroġeni biss huwa rappreżentat f’diversi studji. ~~Kwalunkwe~~ **Ir-**riskju miżjud għall-utenti ta’ terapija ta’ estroġenu biss huwa ~~ferm aktar~~ baxx minn dak fl-utenti ta’ terapiji kombinati ta’ estroġenu u proġestoġenu. Il-livell ta’ riskju jiddependi mit-tul tal-użu (ara sezzjoni 4.4). **Stimi tar-riskju assolut ibbażati fuq i**~~I~~r-riżultati tal-ikbar prova klinika kontrollata bi plaċebo aleatorja (l-istudju WHI) u l-ikbar **metaanaliżi ta’** studj**i**~~u~~ epidemjoloġi**ċi**~~ku~~ ~~(MWS)~~ **prospettivi**huma ppreżentati.

L-istudju bl-Estroġenu biss (ET) US WHI – riskju miżjud ta’ kanċer tas-sider wara 5 snin ta’ użu

Firxa ta’ etajiet (snin)	Inċidenza kull 1 000 mara fi studju kontrollat bi plaċebo fuq 5 snin	Proporzjon ta’ riskju u 95 %CI	Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-ET fuq 5 snin (95 % CI)
		CE bl-estroġenu biss	
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*

**Studju WHI f’nisa mingħajr utru, li ma weriex żieda fir-riskju tal-kanċer tas-sider*

L-akbar metaanaliżi ta’ studji epidemjoloġiċi prospettivi ~~**istudju fuq miljun mara**~~~~(l-istudju bl-Estradiol biss) –~~

R~~r~~iskju miżjud stmat ta’ kanċer tas-sider wara 5 snin ta’ użu **f’nisa b’BMI 27** **(kg/m2)**

~~Firxa ta’~~ ~~e~~**E**t**à**~~jiet~~	~~Każijiet addizzjonali~~ **Inċidenza**kull 1 000 utent li qatt ma użaw l-	Proporzjon ta’ riskju~~#~~	Każijiet addizzjonali kull 1 000 utent tal-**HRT**~~ET~~ ~~**fuq**~~ **wara** 5 snin ~~(95 % CI)~~

[6] “~~Substantially~~” was missing in the document initially published on 23 June 2020.

fil-bidu tal-HRT (snin)	HRT fuq perjodu ta' 5 snin **(50-54 sena)***		
		~~Estradiol biss~~**Estroġenu biss**	
50~~-65~~	~~9-12~~ **13.3**	1.2	~~1-2 (0-3)~~ **2.7**

*Meħud mir-rati ta' inċidenza tal-linja bażi ~~fil-pajjiżi żviluppati~~**fl-Ingilterra fl-2015 f'nisa b'BMI 27**
Nota: Peress li l-inċidenza ta' sfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider se jinbidel ukoll b'mod proporzjonali.

~~# Proporzjon ta' riskju totali. Il-proporzjon tar-riskju mhuwiex kostanti iżda se jiżdied maż-żieda fit-tul tal-użu.~~

Riskju addizzjonali stmat ta' kanċer tas-sider wara 10 snin ta' użu f'nisa b'BMI 27 (kg/m2)

Età fil-bidu tal-HRT (snin)	**Inċidenza għal kull 1 000 utent li qatt ma użaw l-HRT fuq perjodu ta' 10 snin (50-59 sena)***	**Proporzjon ta' riskju**	**Każijiet addizzjonali għal kull 1 000 utent tal-HRT wara 10 snin**
			Estroġenu biss
50	**26.6**	**1.3**	**7.1**

***Meħud mir-rati ta' inċidenza tal-linja bażi fl-Ingilterra fl-2015 f'nisa b'BMI 27**
Nota: Peress li l-inċidenza ta' sfond tal-kanċer tas-sider tvarja skont il-pajjiż tal-UE, in-numru ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider se jinbidel ukoll b'mod proporzjonali.

PL

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu DUAVIVE

[…]

DUAVIVE u l-kanċer
Kanċer tas-sider
L-evidenza ~~tissuġġerixxi~~ **turi** li jekk tieħu **terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (**HRT**)** li jkun fiha estroġenu biss, dan ~~possibbilment~~ iżid ir-riskju ta' kanċer tas-sider. Ir-riskju addizzjonali jiddependi minn kemm iddum ~~tieħu~~**tuża** l-HRT. Ir-riskju addizzjonali jsir evidenti fi żmien ~~ftit~~ **3** snin **ta' użu**. ~~Madankollu, jerġa' lura għan-normal fi żmien ftit snin (l-aktar 5 snin) wara li twaqqaf it-trattament.~~ **Wara li twaqqaf l-HRT, ir-riskju żejjed se jonqos maż-żmien, iżda r-riskju jista' jippersisti għal 10 snin jew aktar jekk tkun użajt l-HRT għal aktar minn 5 snin.** ~~Għal nisa li jkunu qed jużaw HRT li jkun fiha estroġenu biss għal 5 snin, intweriet ftit jew l-ebda żieda fir-riskju ta' kanċer tas-sider.~~

[…]

Emendi proposti fl-SmPC u l-PL ta' tibolone

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

4. Mirtazapine – Amnesija (EPITT nru 19506)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Tabella ta’ ADRs - Disturbi fis-sistema nervuża

Frekwenza “komuni”: Amnesija*

*Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet il-pazjenti rkupraw wara t-twaqqif tal-mediċina.

Fuljett ta’ tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza “komuni”: Problemi ta’ memorja, li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ġew solvuti meta twaqqaf it-trattament.

5. Mirtazapine – Reazzjoni għall-mediċina b’esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS)(EPITT nru 19565)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs) inkluż sindromu ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjoni għall-mediċina b’esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), dermatite bulluża u eritema multiforme, li jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja jew fatali b’rabta ma’ trattament b’<mirtazapine>.

Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, <mirtazapine> għandu jitwaqqaf immedjatament.

Jekk il-pazjent ikun żviluppa waħda minn dawn ir-reazzjonijiet bl-użu ta’ <mirtazapine>, it-trattament b’<mirtazapine> m’għandux jerġa’ jinbeda f’dan il-pazjent fi kwalunkwe ħin.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs) inkluż sindromu ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjoni għall-mediċina b’esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), dermatite bulluża u eritema multiforme b’rabta ma’ trattament b’<mirtazapine> (ara sezzjoni 4.4).

Tabella ta’ ADRs - Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda

Reazzjoni għall-mediċina b’esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS)

Frekwenza: mhux magħruf

Fuljett ta’ tagħrif

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża <mirtazapine>

TIĦUX - JEW - GĦID LIT-TABIB TIEGĦEK QABEL TIEĦU <mirtazapine>:

Jekk qatt żviluppajt raxx tal-ġilda sever jew tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-ħalq wara li tkun ħadt <mirtazapine> jew prodott(i) mediċinali ieħor (oħra).

Oqgħod attent ħafna b’<mirtazapine>:

Ġew irrappurtati reazzjonijiet serji tal-ġilda inkluż sindromu ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjoni għall-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS) bl-użu ta’ <mirtazapine>. Waqqaf l-użu u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi deskritti f’sezzjoni 4 b’rabta ma’ dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

Jekk qatt żviluppajt xi reazzjoni severa tal-ġilda, it-trattament b’<mirtazapine> ma għandux jerġa’ jinbeda.

4. Effetti sekondarji possibbli

Waqqaf l-użu ta’ mirtazapine u kkuntattja lit-tabib tiegħek jew fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tiżviluppa wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Frekwenza mhux magħruf:

- Irqajja’ ħamranin fuq it-tronk li huma makuli qishom mira (target-like) jew tondi, ħafna drabi bi nfafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-griżmejn, fl-imnieħer, fil-partijiet ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu lil dawk tal-influwenza (sindromu ta’ Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika).
- Raxx mifrux, temperatura tal-ġisem għolja u limfonodi mkabbra (sindromu DRESS jew sindromu ta’ sensittività eċċessiva għall-mediċina).

6. Sertraline - Kolite mikroskopika (EPITT nru 19513)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Disturbi gastrointestinali

Frekwenza “mhux magħruf”: Kolite mikroskopika

Fuljett ta’ tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Mhux magħruf: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli

Infjammazzjoni tal-kolon (li tikkawża dijarea)