



22 June 2020¹
EMA/PRAC/321754/2020 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nýr texti fyrir lyfjaupplýsingar – Útdráttur úr ráðleggingum PRAC vegna ræsimerkja

Samþykkt á fundi PRAC 11.-14. maí 2020

Textinn í þessu skjali fyrir lyfjaupplýsingar er útdráttur úr skjali sem nefnist 'PRAC ráðleggingar vegna ræsimerkja (*PRAC recommendations on signals*)' en í því skjali er heildartexti með ráðleggingum PRAC um uppfærslu á lyfjaupplýsingum ásamt almennum leiðbeiningum um hvernig skuli afgreiða ræsimerki. Skjalið er hægt að nálgast [hér](#) (aðeins á ensku).

Nýr texti sem bæta á við lyfjaupplýsingar er undirstrikaður. Texti sem á að eyða er ~~yfirstrikaður~~.

1. Baricítíníb – Sarpbólga (EPITT nr. 19496)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sarpbólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarpbólgu og rof í meltingarvegi í klínískum rannsóknum og í gögnum eftir markaðssetningu. Baricítíníb skal nota með varúð hjá sjúklingum með sarpbólgu sjúkdóm einkum hjá þeim sem fá samhliða langtíma lyfjameðferð með lyfjum sem tengjast aukinni hættu á sarpbólgu: bólgueyðandi gigtarlyfjum, barksterum og ópíóíðum. Tafarlaust skal meta sjúklinga með ný teikn og einkenni frá kviðarholi svo hægt sé að snemmgreina sarpbólgu eða rof í meltingarvegi.

4.8. Aukaverkanir

Meltingarfæri

Tíðni 'Sjaldgæfar': sarpbólga

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.



Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota Olumiant

[...]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en meðferð með Olumiant er hafin eða meðan á henni stendur ef þú:

[...]

- hefur verið með sarpbólgu (ákveðin gerð bólgu í digurgirni) eða magasár eða sár í görnum (sjá kafla 4)

Ef vart verður við einhverja eftirtalinnar alvarlegra aukaverkana þarf að láta lækni vita tafarlaust:

- mikla kviðverki einkum ef þeim fylgir hiti, ógleði eða uppköst.

Notkun annarra lyfja samhliða Olumiant

Látið lækning eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega skal láta lækning eða lyfjafræðing vita áður en Olumiant er tekið ef þú tekur:

- lyf sem geta aukið hættuna á sarpbólgu eins og bólgueyðandi gigtarlyf (oftast notuð við verkjum og/eða bólgusjúkdómum í vöðvum eða liðum) og/eða ópíóíð (notuð við slæmum verkjum) og/eða barksterar (oftast notaðir við bólgusjúkdómum) (sjá kafla 4).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

[...]

- Sarpbólga (sársaukafull bólga í fellingum á innra byrði garna)

2. Búprenorfín; búprenorfín, naloxon – lyfjamilliverkun með serótónvirkum lyfjum sem leiðir til serótónínheilkennis (EPITT nr. 19475)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Serótónínheilkenni

Samhliðagjöf [sérlyfjaheiti] og annarra serótónínvirkra lyfja svo sem MAO-hemla, serótónín-endurupptökuhemla (SSRIs), serótónín-noradrenalin-endurupptökuhemla (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5).

Ef samhliðameðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlegt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu.

Einkenni serótónínheilkennis getur falið í sér breytingar á andlegu ástandi, truflanir á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð, og/eða einkenni frá meltingarfærum.

Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

[Sérlyfjaheiti] skal nota með varúð þegar það er gefið samhliða:

- Serótónínvikum lyfjum svo sem MAO-hemlum, serótónín-endurupptökuhemlum (SSRIs), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlum (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfjum vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [Sérlyfjaheiti]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en [sérlyfjaheiti] er notað ef þú ert með:

- þunglyndi eða annan sjúkdóm sem er meðhöndlaður með þunglyndislyfjum.
Notkun þessara lyfja ásamt [sérlyfjaheiti] getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða [sérlyfjaheiti]“).

Notkun annarra lyfja samhliða [sérlyfjaheiti]

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta magnað upp aukaverkanir af völdum [sérlyfjaheiti] sem geta stundum verið mjög alvarlegar. Ekki taka nein önnur lyf á meðan [sérlyfjaheiti] er notað án þess að ráðfæra þig við lækninn, sér í lagi eftirfarandi lyf:

- þunglyndislyf svo sem móklóbemíð, tranlycypromín, cítalópram, escítalópram, flúoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitriptylín, doxepín, eða trímípramín. Þessi lyf geta milliverkað við [sérlyfjaheiti] og þú gætir fundið fyrir einkennum eins og ósjálfráðum og taktbundnum vöðvasamdrætti þar með talið í vöðvunum sem stjórna hreyfingum augans, órósemi, ofskynjunum, dái, óhóflegri svitamyndun, skjálfta, ýktum vöðvaviðbrögðum, aukinni vöðvaspennu, líkamshita yfir 38°C. Hafðu samband við lækninn ef þú færð slík einkenni.

3. Kvenhormónauppbót (Hormone replacement therapy (HRT))³ – Nýjar upplýsingar um þekktu hættu á brjóstakrabbameini (EPITT nr. 19482)

Nýr texti feitletraður undirstrikaður.

Tillaga að uppfærslum á meginþexta samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðli (PIL) fyrir lyf til kvenhormónauppbótar (HRT) með eingöngu estrógeni og samsetningar með estrógeni og prógestageni

Meginþexti samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf til kvenhormónauppbótar

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brjóstakrabbamein

~~Vísendingar~~Rannsóknargögn í heild benda til sýna aukinnar aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni ~~og hugsanlega einnig eða~~ estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar ~~uppbótarmeðferðar~~ með hormónum.

Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni

- Bæði í Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, („Women’s Health Initiative study (WHI)“, og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum ~~væru~~ eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen-samsetningarum sem uppbótarmeðferð með hormónum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. 3 (1-4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Meðferð með estrógeni eingöngu⁴

[...] Í áhorfsrannsóknum (observational studies) hefur oftast verið greint frá lítillga aukinni hættu á að brjóstakrabbamein greinist, sem er ~~mær~~ minni en hættan hjá þeim sem eru á samsettri meðferð með estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.8).

~~Aukna hættan verður greinileg eftir fárra ára notkun en verður aftur sama og í upphafi innan nokkurra ára (í það lengsta 5 ár)~~Niðurstöður úr stórri safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

[...]

4.8. Aukaverkanir

Hætta á brjóstakrabbameini

- [...]
- Sérhver ~~a~~ Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er ~~töluvert~~ minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem eru nota á samsettri meðferð með estrógeni-prógestageni
- [...]

³ Chlorotrianisen; blönduð estrógen; blönduð estrógen, bazedoxifen; díenestrol; díetylstilbestrol; estradíól; estradíól, noretisteron; estriol; estron; etínylestradíól; methallenestril; moxestrol; promestrien; tibolon

⁴ Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word “substantially”.

- **Áætluð heildaráhætta byggð á** Niðurstöður **niðurstöðum** úr stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókninni) og stærstu **safngreiningunni á framskyggnum** faraldsfræðilegum rannsókninni **um** (MWS) eru sýndar **birt** hér fyrir neðan:

Million Women rannsóknin – **Stærsta safngreiningin á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum**

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldursbil við upphaf kvenhormóna-uppbótar (ár)	Viðbótartilfelli Nýgengi á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 notendum einstaklingum- (50-54 ára) , sem aldrei höfðu hafa notað fengið kvenhormónauppbót með hormónum*	Áhættuhlutfall & 95%CI#	Viðbótartilfelli á eftir-5 ára tímabili notkunar hjá hverjum 1.000 einstaklingum notendum sem höfðu fengið notuðu kvenhormónauppbót uppbótarmeðferð með hormónum (95%CI)
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu Uppbótarmeðferð, eingöngu með estrógeni			
50-65	9-12 13,3	1,2	1-2 (0-3) 2,7
Estrógen-prógestagen-samsetningar Samsett meðferð með estrógeni og prógestageni			
50-65	9-12 13,3	1,7 1,6	6 (5-7) 8,0

*Grunngildi tíðni úr þróuðum ríkjum notuð **nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²**

Heildaráhættuhlutfallið er ekki fasti, heldur eykst það með aukinni meðferðarlengd. Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í **æildarEES**-ríkjum Evrópubandalagsins mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna-uppbótar (ár)	Viðbótartilfelli Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 notendum einstaklingum (50-59 ára) sem aldrei hafa notað kvenhormóna-uppbót *	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 konum sem voru á einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu Uppbótarmeðferð, eingöngu með estrógeni			
50	26,6	1,3	6-9 7,1
Estrógen-prógestagen-samsetningar Samsett meðferð með estrógeni og prógestageni			
50	26,6	1,8	20,8

*Grunngildi **nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²**

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í **EES**-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Megintexti fylgiseðils fyrir kvenhormónauppbót

2. Áður en byrjað er að nota<sérlyfjaheiti>

[...]

Brjóstakrabbamein

Vísbendingar eru um **Rannsóknargögn sýna** að samsett **kvenhormóna**uppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni og jafnvel einnig **eða** estrógeni eingöngu **eykur** aukni hættu á brjóstakrabbameini. Það er háð því hve lengi **notkun kvenhormóna**uppbótarmeðferðin varir. Viðbótaráhættan er **verður** greinileg eftir innan nokkurra **3** ára notkunar. Hins vegar verður áhættan jafn mikil og áður innan nokkurra (í mesta lagi 5) ára eftir að meðferð er hætt.

Eftir að notkun kvenhormónauppbótar er hætt, dregur úr aukinni áhættu með tímanum en áhættan getur varað í 10 ár eða lengur ef kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár.

{Viðbótar upplýsingar fyrir lyf með estrógen eingöngu}

Hjá konum sem hafa farið í legnám og nota uppbótarmeðferð með estrógeni eingöngu í 5 ár hefur lítil eða engin aukning í hættu á brjóstakrabbameini komið fram.

Samanburður

Hjá konum á aldrinum 50 til **54-79** ára sem ekki eru á **kvenhormóna**uppbótarmeðferð með hormónum, munu að meðaltali **9-13** til 17 af hverjum 1.000 greinast með brjóstakrabbamein á 5 ára tímabili.

Hjá konum 50 ára að aldri sem hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni eingöngu og uppbótarmeðferðin varir í 5 ár, munu 16 – 17 tilfelli greinast hjá hverjum 1.000 notendum (þ.e. 0 – 3 viðbótartilfelli).

Hjá konum **50 ára að aldri** á aldrinum 50 til 79 sem eru á **hefja notkun kvenhormóna**uppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni **og uppbótarmeðferðin varir í 5 ár** munu að meðaltali **13 til 23 21** tilfelli greinast af **hjá** hverjum 1.000 notendum (þ.e. 4 til 6-8 viðbótartilfelli).

Hjá konum á aldrinum 50 til 59 ára sem ekki nota kvenhormónauppbót, mun að meðaltali 27 af hverjum 1.000 greinast með brjóstakrabbamein á 10 ára tímabili.

Hjá konum 50 ára að aldri sem hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni eingöngu og uppbótarmeðferðin varir í 10 ár, munu 34 tilfelli greinast hjá hverjum 1.000 notendum (þ.e. 7 viðbótartilfelli).

Hjá konum 50 ára að aldri sem hefja notkun kvenhormónauppbótar með estrógeni-prógestageni og uppbótarmeðferðin varir í 10 ár munu 48 tilfelli greinast hjá hverjum 1.000 notendum (þ.e. 21 viðbótartilfelli).

Tillaga að uppfærslu á texta samantektar á eiginleikum lyfs og fylgiseðli fyrir lyf til kvenhormónauppbótar með estrógeni sem eru til notkunar í leggöng og altæk útsetning fyrir estrógeni helst innan marka sem eru eðlileg eftir tíðahvörf.

Megintexti samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) til kvenhormónauppbótar

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brjóstakrabbamein

Faraldsfræðileg rannsóknargögn úr stórrí safngreiningu benda ekki til aukinnar hættu á brjóstakrabbameini hjá konum, án sögu um brjóstakrabbamein, sem nota lágskammta estrógenlyf í leggöng. Það er ekki þekkt hvort lágskammta estrógenlyf í leggöng örvi endurkomu brjóstakrabbameins. Vísbendingar í heild benda til aukinnar hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri uppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni og

hugsanlega einnig með altæku-estrógeni eingöngu þetta er háð lengd uppbótarmeðferðar með hormónum.

Aukna hættan verður greinileg eftir nokkurra ára notkun en verður aftur sama og í upphafi innan nokkurra ára (í það lengsta 5 ár) eftir að meðferð er hætt.

4.8. Aukaverkanir

Áhrif heils lyfjaflokks (class effects) tengd altækri hormónauppbót.

Hætta á brjóstakrabbameini

- Allt að 2 föld hætta er á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum á samsettri estrogen-próogestagen meðferð, sem varir lengur en 5 ár.
- Sérhver aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er töluvert minni en sést hjá þeim sem eru á samsettri meðferð með estrógeni-próogestageni.
- Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).
- Niðurstöður úr stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI rannsókninni) og stærstu faraldsfræðilegur rannsókninni (MWS) eru sýndar.

Million Women rannsóknin — Áætluð viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem aldrei höfðu fengið uppbótarmeðferð með hormónum.* ^[1]	Áhættuhlutfall og 95%CI#	Viðbótartilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum sem höfðu fengið uppbótarmeðferð með hormónum (95%CI)
Uppbótarmeðferð, eingöngu með estrógeni			
50-65	9-12	1.2	1.2 (0-3)

^[1] *Grunngildi tíðni úr þróuðum ríkjum notuð.

#Heildaráhættuhlutfall. Áhættuhlutfallið er ekki fasti, heldur eiykst það með aukinni meðferðarlengd. Athugið. Þar sem bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í aðildarríkjum Evrópusambandsins mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

USA WHI rannsóknir — Viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95%CI	Viðbótartilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem voru á uppbótarmeðferð með hormónum (95%CI)
GEE estrógen eingöngu			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)* ^[2]

Megintexti fylgiseðils fyrir lyf til kvenhormónauppbótar

2. Áður en byrjað er að nota <X>

[...]

Kvenhormónauppbótarmeðferð með hormónum og krabbamein

Eftirfarandi upplýsingar um áhættu eiga við um lyf sem eru notuð sem

kvenhormónauppbótarmeðferð með þegar hormónum og eru **berast** í blóðrásinni. <X> er hins vegar ætlað til staðbundinnar notkunar í leggöngum og frásog yfir í blóðrás er mjög lítið. Ólíklegra er að kvillarnir sem nefndir eru hér fyrir neðan versni eða komi aftur meðan á meðferð með <X> stendur, en þú ættir að leita til læknisins ef þú hefur áhyggjur.

^[1] *Taken from baseline incidence rates in developed countries

^[2] *WHI study in women with no uterus, which did not show an increase in risk of breast cancer

Brjóstakrabbamein

Gögn **Rannsóknargögn** gefa til kynna að **notkun <X>** uppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni og jafnvel einnig með estrógeni eingöngu, auki **ekki** hættu á brjóstakrabbameini **hjá konum sem hafa ekki áður greinst með brjóstakrabbamein. Það er ekki vitað hvort öruggt sé að nota <X> hjá konum sem hafa áður greinst með brjóstakrabbamein.** Þetta er háð því hve lengi uppbótarmeðferðin varir. Viðbótaráhættan er greinileg eftir nokkurra ára notkun. Hins vegar verður áhættan jafn mikil og áður innan nokkurra (í mesta lagi 5) ára eftir að meðferð er hætt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Oftar er greint frá eftirfarandi sjúkdómum hjá konum sem fá **nota lyf til kvenhormóna** uppbótarmeðferð með **þegar** hormónum sem eru **berast** í blóðrásina saman borið við konur sem fá ekki **nota kvenhormóna** uppbótarmeðferð með hormónum. Þessi áhætta á síður við meðferðir til notkunar í leggöngum eins og <X>:

- brjóstakrabbamein;

Tillaga að uppfærslu á texta samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðils fyrir Duavive (blönduð estrógen/bazedoxifen)

SmPC

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna Heildarvísibendingar benda til hugsanlega aukinnar hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota **kvenhormónauppbótarmeðferð með** estrógeni eingöngu og sem **áð áhættan** er háð lengd meðferðar**innar**.

[...]

Í áhorfsrannsóknnum hefur verið greint frá lítilsháttar aukinni hættu á **áð** brjóstakrabbameini **greinist hjá þeim sem nota estrógen eingöngu** sem er talsvert **en áð áhættan væri** minni en sú sem fram kom hjá konum **þeim** sem nota lyf sem innihalda **eru á samsettri meðferð með** estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.8).⁵

Þessi aukna hættu eykst eftir nokkurra ára notkun en lækkar aftur að grunnveldi innan nokkurra ára (í mesta lagi fimm) eftir að meðferð er hætt.

Niðurstöður úr stórri safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt, **dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótarmeðferðar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbótarmeðferð hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.**

[...]

4.8. Aukaverkanir

Hætta á brjóstakrabbameini

Aukin hættu á brjóstakrabbameini sem tengist notkun á estrógenum einum og sér hefur komið fram í nokkrum rannsóknum. Sérhver ~~a~~ Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með **nota** estrógeni **eingöngu** er verulega lægri **minni** en hjá konum **notendum** á samsettri estrógen-

⁵ 7.8.2020 Grunnbreytingin er: "Substantially" was missing in the document initially published on 23 June 2020 og notað er tækifærið að samræma textann texta annarra samsvarandi lyfja.

prógestagen meðferð. Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4). **Áætluð heildaráhætta, byggð á niðurstöðum** Niðurstöður úr stærstu slembuðu samanburðarránni með lyfleysu (WHI-ránni) og stærstu **safngreiningunni á framskygnum** faraldsfræðilegum ránni **um** (MWS) eru sýndar **er birt** hér á eftir:

WHI í Bandaríkjunum, hópur sem fékk estrógen eingöngu (ET) – aukin hætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tíðni Nýgengi á hverjar 1.000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95%CI	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 ET notendum á 5 ára tímabili (95%CI)
Blönduð estrógen (CE) eingöngu			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*

*WHI Ránni WHI hjá konum án legs, sem sýndi ekki aukna hætta á brjóstakrabbameini

Million Women **study** **Stærsta safngreining á framskygnum faraldsfræðilegum ránni** (hópur sem fékk estradíól eingöngu)

á **Áætluð viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 (kg/m²)**

Aldur við upphaf (ár)	Viðbótartilfelli Tíðni Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 notendum einstaklingum (50-54 ára) , sem aldrei höfðu hafa fengið notað kvenhormónauppbót meðferð með hormónum (HRT) á 5 ára tímabili.*	Áhættuhlutfall##	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 einstaklingum ET notendum á eftir 5 ára notkun kvenhormónauppbótar tímabili (95%CI)
		Estradíól eingöngu	Estrógen eingöngu
50-65	9-12- 13,3	1,2	1-2 (0-3) 2,7

* Grunnildi tíðni úr þróuðum ríkjum notuð **nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²**

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Heildaráhættuhlutfallið er ekki fasti, heldur eykst það með aukinni meðferðarlengd.

Áætluð viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Viðbótartilfelli Nýgengi hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-59 ára) , sem ekki höfðu notað kvenhormónauppbót áður á 10 ára tímabili*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 einstaklingum notendum sem fá hormónauppbót á 5 ára tímabili eftir 10 ára notkun kvenhormónauppbótar
		Estrógen eingöngu	
50	26,6	1,3	7,1

* Grunnildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul **(BMI) 27 kg/m²**

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota DUAVIVE

[...]

DUAVIVE og krabbamein

Brjóstakrabbamein

Vísbendingar benda til þess **Rannsóknargögn sýna** að **kvenhormónauppbót** hormónameðferð með estrógeni eingöngu **eykur** aukni hættu á brjóstakrabbameini. Hin aukna áhætta **Áhættuaukningin** fer eftir því hve lengi **kvenhormónauppbótin** hormónameðferðin stendur yfir **er notuð**. Aukin áhætta **Áhættuaukningin** verður greinileg innan nokkurra **3 ára notkunar**. Hins vegar verður hún aftur eðlileg innan nokkurra ára (oftast 5) frá því að meðferð er hætt. **Eftir að notkun kvenhormónauppbótar er hætt, dregur úr aukinni áhættu með tímanum en áhættan getur varað í 10 ár eða lengur ef kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár.** Lítil eða engin aukin áhætta á brjóstakrabbameini hefur sést hjá konum sem fá hormónameðferð með estrógeni eingöngu.

[...]

Tillaga að uppfærslu á texta samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðils fyrir tibolon

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

4. Mirtazapín – Minnileysi (EPITT nr. 19506)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8. Aukaverkanir

Tafla yfir aukaverkanir - Taugakerfi

Tíðni 'algengar': Minnisleysi*

*Í flestum tilvikum batnaði sjúklingum þegar lyfjameðferð var hætt.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni 'algengar': Minnistruflun, sem í flestum tilvikum gekk til baka þegar lyfjameðferð var hætt.

5. Mirtazapín – Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (EPITT nr. 19565)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), blöðruhúðbólgu og regnbogaröða, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með <mirtazapíni>.

Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara húðviðbragða koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með <mirtazapíni>.

Hafi einhver þessara húðviðbragða komið fram hjá sjúklingi við notkun <mirtazapíns>, má ekki undir nokkrum kringumstæðum hefja meðferð á ný með <mirtazapíni> hjá þessum sjúklingi.

4.8. Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), blöðruhúðbólgu og regnbogaröða í tengslum við meðferð með <mirtazapíni> (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir – Húð og undirhúð

Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

Tíðni: ekki þekkt

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota <mirtazapín>

EKKI NOTA - EÐA – LÁTID LÆKNINN VITA ÁÐUR EN <mirtazapín> ER NOTAÐ:

Ef þú hefur einhvern tímann fengið mikil húðútbrot eða húðflögnun, blöðrumyndun og/eða munnsár eftir notkun <mirtazapíns> eða annarra lyfja.

Gætið sérstakrar varúðar þegar <mirtazapín>er notað:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum í tengslum við meðferð með <mirtazapíni>. Hættið meðferð og leitið tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver þeirra einkenna sem lýst er í kafla 4 í tengslum við þessi alvarlegu húðviðbrögð.

Ef þú hefur einhvern tímann fengið alvarleg húðviðbrögð má ekki hefja meðferð á ný með <mirtazapíni>.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum áttu að hætta að taka mirtazapín og hafa samband við lækni **eða leita til næstu bráðamóttöku** tafarlaust:

Tíðni ekki þekkt:

- Rauðleitir flekkir á bol sem líkjast markskífu eða hringlaga blettir, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum. Hækkaður líkamshiti og flensulík einkenni eru stundum undanfari þessara alvarlegu húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos).
- Útbreidd útbrot, hár líkamshiti og stækkaðir eitlar (lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum).

6. Sertralín – Smásæ ristilbólga (EPITT nr. 19513)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8. Aukaverkanir

Meltingarfæri

“Tíðni ekki þekkt”: Smásæ ristilbólga

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Bólga í ristli (veldur niðurgangi)