EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2020[1]
EMA/PRAC/303284/2020 Corr[2]
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista

Hyväksytty PRAC:n kokouksessa 11.–14. toukokuuta 2020

Tässä asiakirjassa olevat valmistetietojen sanamuodot on otettu asiakirjasta, jonka otsikko on ”PRAC recommendations on signals” ja joka sisältää valmistetietojen päivittämistä koskevien suositusten tekstin kokonaisuudessaan sekä joitakin yleisohjeita signaalien käsittelemiseen. Asiakirja on saatavilla ***tässä*** (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on alleviivattu. Nykyinen teksti, joka on poistettava, on ~~yliviivattu~~.

1. Barisitinibi – divertikuliitti (EPITT nro 19496)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Divertikuliitti

Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä lähteistä on ilmoitettu divertikuliittitapauksia ja maha-suolikanavan perforaatiota. Barisitinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on divertikuliitti, ja etenkin potilailla, joille annetaan samaan aikaan pitkäaikaista hoitoa sellaisilla lääkkeillä, joiden yhteydessä divertikuliitin riski on suurentunut. Tällaisia lääkkeitä ovat ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit ja opioidit. Potilaat, joille ilmaantuu uusia vatsan alueen ongelmiin viittaavia merkkejä ja oireita, on tutkittava nopeasti, jotta divertikuliitti tai maha-suolikanavan perforaatio voitaisiin tunnistaa varhain.

4.8. Haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö

[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 provided the source is acknowledged.

Yleisyys ”melko harvinainen”: divertikuliitti

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Olumiantia

[…]

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Olumiant-hoitoa ja sen aikana, jos

[…]

- sinulla on ollut divertikuliitti (paksusuolitulehduksen tyyppi) tai haavaumia mahassa tai suolessa (ks. kohta 4)

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin:

- kova mahakipu, etenkin jos siihen liittyy kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua.

Muut lääkevalmisteet ja Olumiant

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin seuraavien lääkkeiden käytöstä ennen Olumiant-lääkkeen käytön aloittamista:

- lääkkeet, jotka voivat suurentaa divertikuliitin riskiä. Niitä voivat olla esimerkiksi steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (niillä hoidetaan yleensä lihasten tai nivelten kiputiloja ja/tai tulehdusta) ja/tai opioidit (niillä hoidetaan kovaa kipua) ja/tai kortikosteroidit (niillä hoidetaan yleensä tulehdussairauksia) (ks. kohta 4).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla sadasta):

[…]

- Divertikuliitti (paksusuolen seinämään syntyneiden pienten umpipussien kivulias tulehdus)

2. Buprenorfiini; buprenorfiini, naloksoni – Serotoniinioireyhtymään johtava yhteisvaikutus serotonergisten lääkkeiden kanssa (EPITT nro 19475)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Serotoniinioireyhtymä

[Kauppanimi]-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisten masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[Kauppanimi]-valmistetta on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan seuraavia lääkkeitä:

- Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [kauppanimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat [kauppanimi]-valmistetta, jos sinulla on jokin seuraavista:

- Masennus tai muu sairaus, jota hoidetaan masennuslääkkeillä.

  Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti [kauppanimi]-valmisteen kanssa voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi]”).

Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi]

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat lisätä [kauppanimi]-valmisteen haittavaikutuksia, ja ne voivat joskus aiheuttaa myös hyvin vakavia reaktioita. Älä ota [kauppanimi]-hoidon aikana mitään muita lääkkeitä, ennen kuin olet keskustellut niistä lääkärin kanssa. Tämä koskee etenkin seuraavia lääkkeitä:

- masennuslääkkeet, esimerkiksi moklobemidi, tranyylsypromiini, sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini, duloksetiini, venlafaksiini, amitriptyliini, doksepiini tai trimipramiini. Näillä lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia [kauppanimi]-valmisteen kanssa, ja sinulle voi ilmaantua seuraavia oireita: tahattomat rytmiset lihassupistukset (myös silmänliikkeitä kontrolloivissa lihaksissa), kiihtymys, aistiharhat, kooma, liikahikoilu, vapina, heijasteiden kiihtyminen, lisääntynyt lihasjännitys ja yli 38 C:n ruumiinlämpö. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulle kehittyy tällaisia oireita.

3. Hormonikorvaushoito[3] – Uutta tietoa rintasyövästä (tunnettu riski) (EPITT nro 19482)

Uusi teksti on **lihavoitu ja alleviivattu**.

Ehdotetut muutokset vain estrogeenia sekä estrogeenin ja progestageenin yhdistelmää sisältävien hormonikorvaushoitovalmisteiden perusvalmisteyhteenvetoon ja -pakkausselosteeseen

Hormonikorvaushoitovalmisteiden perusvalmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rintasyöpä
Kokonaisnäyttö ~~antaa viitteitä~~ **osoittaa** rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeniprogestiiniyhdistelmävalmisteita ~~ja mahdollisesti~~ **tai** pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

- Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) -tutkimuksessa ja **prospektiivisten** epidemiologis**ten**~~issa tutkimuksissa~~ **tutkimusten meta-analyysissa** on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 **(1-4)** vuoden käytön jälkeen.

Pelkkä estrogeenikorvaushoito[4]

- […] Havainnointitutkimuksissa on pääsoin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on ~~merkittävästi~~ pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

~~Riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.~~ **Laajasta meta-analyysista saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.**

[…]

4.8. Haittavaikutukset
Rintasyöpäriski

- […]
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on ~~oleellisesti~~ pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- […]
- **Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat** ~~Tulokset~~laajimma**n**~~sta~~ satunnaistetu**n**~~sta~~ lumelääkekontrolloidu**n**~~sta~~ tutkimukse**n**~~sta~~ (WHI-tutkimus) ja ~~laajimmasta~~**prospektiivisten**

[3] Klorotrianiseeni; konjugoidut estrogeenit; konjugoidut estrogeenit, batsedoksifeeni; dienestroli; dietyylistilbestroli; estradioli; estradioli, noretisteroni; estrioli; estroni; etinyyliestradioli; metallenestriili; moksestroli; promestrieeni; tiboloni
[4] Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

epidemiologis**ten**~~esta~~ tutkimu**sten**~~ksesta~~ ~~(Million Women Study, MWS-tutkimus)~~ **laajimman meta-analyysin tuloksiin**, on esitetty alla.

~~Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen~~ **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi**

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä~~ryhmä~~ **hormonikorvaushoidon alussa** (vuotta)	~~Lisätapauksia / 1 000 naista, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikovausholtoa / 5 vuotta*~~ **Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)***	Riskisuhde~~#~~	**Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden** ~~Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)~~
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50~~–65~~	~~9–12~~ **13,3**	1,2	~~1–2 (0–3)~~ **2,7**
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50~~–65~~	~~9–12~~ **13,3**	~~1,7~~ **1,6**	~~6 (5–7)~~ **8,0**

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä ~~teollisuusmaissa~~ **Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).**
~~#Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan kasvaa käytön keston myötä.~~
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	~~**Lisätapaukset**~~ **Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) ***	**Riskisuhde**	**Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden**
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	**26,6**	**1,3**	~~6,9~~ **7,1**
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	**26,6**	**1,8**	**20,8**

***Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)**
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Hormonikorvaushoitovalmisteiden peruspakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <kauppanimi>-valmistetta

[…]

Rintasyöpä

Tutkimustulokset ~~viittaavat siihen~~**osoittavat**, että estrogeenin ja progestageenin yhdistelmähoito ~~sekä mahdollisesti myös~~ ~~**ja**~~[5]~~/~~ **tai** pelkkää estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito lisäävät rintasyöpään sairastumisen riskiä. Riskin suureneminen riippuu siitä, kuinka pitkään hormonikorvaushoitoa käytetään. **Kohonnut riski ilmenee kolmen vuoden käytön aikana**. ~~Kohonnut riski tulee ilmeiseksi muutaman vuoden hoidon jälkeen. Rintasyöpäriski pienenee hoidon loputtua niin, että muutamassa vuodessa (viimeistään 5 vuoden kuluessa) se palautuu normaalitasolle.~~ **Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen kohonnut riski pienenee ajan myötä, mutta jos hormonikorvaushoitoa on käytetty yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.**

~~*{Lisätietoa vain estrogeenia sisältävistä valmisteista}*~~
~~Naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät vain estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, rintasyövän riskin on todettu suurentuneen vain hieman tai ei lainkaan.~~

Vertailu
50–**54**~~79~~-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin ~~9~~ **13**–17 naisella tuhannesta todetaan rintasyöpä viiden vuoden ajanjaksolla.
50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka alkavat käyttää vain estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ja käyttävät sitä viiden vuoden ajan, rintasyöpä diagnosoidaan 16–17 naisella tuhannesta käyttäjästä (eli 0–3 lisätapausta).
~~Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa viiden vuoden ajan käyttävillä 50-79-vuotiailla naisilla~~**50**~~–79~~ **vuotta täyttäneistä naisista, jotka aloittavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmäkorvaushoidon** ~~yli~~ **ja käyttävät sitä 5 vuoden ajan**, rintasyöpä diagnosoidaan **21** ~~13–23~~ naisella tuhannesta käyttäjästä (eli 4–~~6~~**8** lisätapausta).

50–59-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, keskimäärin 27 naisella tuhannesta todetaan rintasyöpä 10 vuoden ajanjaksolla.
50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka alkavat käyttää vain estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ja käyttävät sitä 10 vuoden ajan, 34 naisella tuhannesta käyttäjästä todetaan rintasyöpä (eli 7 lisätapausta)
50 vuotta täyttäneistä naisista, jotka alkavat käyttää estrogeenia ja progestiinia sisältävää hormonikorvaushoitoa ja käyttävät sitä 10 vuoden ajan, 48 naisella tuhannesta käyttäjästä todetaan rintasyöpä (ts. 21 lisätapausta).

Ehdotetut muutokset emättimensisäisesti käytettävien estrogeenivalmisteiden valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen, kun systeeminen altistuminen on vaihdevuosien jälkeisten normaaliarvojen mukaista

Hormonikorvaushoitovalmisteiden perusvalmisteyhteenvedon liite

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rintasyöpä

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

Laajasta meta-analyysista saadun epidemiologisen näytön mukaan rintasyövän riski ei ole suurentunut niillä naisilla, joilla ei ole ollut rintasyöpää ja jotka käyttävät pientä annosta emättimensisäisesti käytettäviä estrogeeneja. Ei kuitenkaan tiedetä, stimuloivatko pieniannoksiset emättimensisäisesti käytettävät estrogeenit rintasyövän uusiutumista.
~~Kokonaisnäyttö viittaa siihen, että rintasyövän riski on suurentunut estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmää käyttävillä naisilla ja mahdollisesti myös naisilla, jotka saavat pelkästään estrogeenia sisältävää systeemistä hormonikorvaushoitoa, mutta tällöin riskiin vaikuttaa se, kauanko nainen on saanut hormonikorvaushoitoa.~~

~~Riskin suureneminen ilmenee muutaman vuoden käytön jälkeen mutta se palautuu perustasolle muutaman (enintään viiden vuoden) kuluttua hoidon lopettamisesta.~~

4.8. Haittavaikutukset

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

~~**Rintasyövän riski**~~

- ~~Naisilta, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoitoa yli viiden vuoden ajan, on ilmoitettu jopa kaksi kertaa suurentuneesta riskistä saada rintasyöpä.~~
- ~~Pelkästään estrogeenia sisältävän hoidon käyttäjillä mahdollinen suurentunut riski on merkittävästi pienempi kuin estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmien käyttäjillä.~~
- ~~Riskin suuruus määräytyy käytön keston mukaan (ks. kohta 4.4).~~
- ~~Seuraavaksi esitellään tulokset suurimmasta satunnaistetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja suurimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS).~~

~~**Million Women -tutkimus – arvioitu rintasyöpään liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen**~~

~~Ikäryhmä (vuotta)~~	~~Lisätapaukset tuhatta sellaista naista kohti, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajanjaksolla*[1]~~	~~Riskisuhde ja 95 prosentin luottamusväli#~~	~~Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana (95 prosentin luottamusväli)~~
		~~**Vain estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito**~~	
~~50–65~~	~~9–12~~	~~1,2~~	~~1–2 (0–3)~~

~~#Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan se suurenee lääkkeiden käytön keston pidentyessä~~
~~Huomautus: Koska rintasyövän perusilmaantuvuus vaihtelee EU-maittain, myös rintasyövän lisätapausten määrä vaihtelee suhteellisesti.~~

~~**US WHI -tutkimukset – rintasyöpään liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen**~~

~~Ikäryhmä (vuotta)~~	~~Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden aikana~~	~~Riskisuhde ja 95 prosentin luottamusväli~~	~~Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana (95 prosentin luottamusväli)~~
		~~**Konjugoitu hevosestrogeeni yksinään**~~	
~~50–79~~	~~21~~	~~0,8 (0,7–1,0)~~	~~-4 (-6–0)*[2]~~

~~*[1] *Tiedot perustuvat kehittyneiden maiden perusilmaantuvuuteen.*~~

~~*[1] *Tiedot perustuvat kehittyneiden maiden perusilmaantuvuuteen.*~~
~~*[2] *WHI-tutkimukseen osallistuneet naiset, joilta oli poistettu kohtu ja joilla ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista.*~~

~~[2] *WHI-tutkimukseen osallistuneet naiset, joilta oli poistettu kohtu ja joilla ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista.~~

Hormonikorvaushoitovalmisteiden pakkausselosteen liite

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <X:ää>

[…]

Hormonikorvaushoito ja syöpä

Seuraavat riskit koskevat hormonikorvaushoidossa käytettäviä lääkkeitä, jotka vaikuttavat verenkierrossa. <X> on kuitenkin emättimen paikallishoitovalmiste, ja sen imeytyminen verenkiertoon on hyvin vähäistä. Ei ole kovin todennäköistä, että jäljempänä mainitut tilat pahenevat tai uusiutuvat <X>-hoidon aikana, mutta jos sinulle ilmaantuu niitä, käy lääkärissä.

Rintasyöpä

Näyttö osoittaa, että <X:n> käyttäminen ~~estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon tiedetään lisäävän rintasyöpään sairastumisen~~**ei lisää rintasyövän** riskiä **niillä naisilla, joilla ei ole ollut rintasyöpää aikaisemmin**. **Ei tiedetä, voivatko naiset, jotka ovat sairastaneet rintasyövän aikaisemmin, käyttää <X:ää> turvallisesti.** ~~, joka riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Lisääntynyt riski on nähtävissä muutaman vuoden kuluessa. Riskialttius palautuu kuitenkin normaalitasolle muutamassa vuodessa (enintään 5 vuotta) hoidon lopettamisen jälkeen~~.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavista sairauksista on ilmoitettu useammin verenkierrossa kulkevia hormonikorvaushoitolääkkeitä käyttäviltä naisilta kuin naisilta, jotka eivät käytä hormonikorvauslääkkeitä. Emättimensisäisesti käytettävien valmisteiden, kuten <X:n>, yhteydessä nämä riskit ovat kuitenkin pienemmät:

~~• rintasyöpä;~~

Duaviven (konjugoidut estrogeenit/batsedoksifeeni) valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen ehdotetut muutokset

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö ~~viittaa siihen~~ **osoittaa,** että rintasyöpäriski on ~~mahdollisesti~~ suurentunut pelkkää estrogeenia sisältävää **hormonikorvaushoitoa** ~~hoitoa~~ käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu ~~hoidon~~ **hormonikorvaushoidon** kestosta.

[…]

Havainnointitutkimuksissa on pääsoin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille **pelkän estrogeenin käyttäjillä**, mutta riski on ~~merkittävästi~~[6] pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

~~Riskin lisäys tulee esiin muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palaa lähtötasolle muutaman (enintään viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.~~ **Laajasta meta-analyysista saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen**.

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

Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

[…]

4.8. Haittavaikutukset

Rintasyöpäriski
Pelkkien estrogeenien käyttöön liittyvä rintasyöpäriski on osoitettu useissa tutkimuksissa. Riskin suureneminen on pelkkää estrogeenia käyttävillä ~~huomattavasti~~ pienempi kuin mitä estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttäneillä on havaittu. Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4). **Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat** laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja **prospektiivisten** ~~laajimman~~ epidemiologis**te**n tutkimu**sten**~~ksen (MWS)~~ **laajimman meta-analyysin tuloksiin** ~~tulokset~~ on esitetty seuraavassa.

US WHI -tutkimuksen pelkkä estrogeenihoito -ryhmä – rintasyöpään liittyvä lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus tuhatta naista kohti lumelääkeryhmässä viiden vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 prosentin luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta estrogeenihoidon käyttäjää kohti viiden vuoden aikana (95 prosentin luottamusväli)
		Konjugoitu estrogeeni yksinään	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

**WHI-tutkimukseen osallistuneet naiset, joilta oli poistettu kohtu ja joilla ei havaittu rintasyövän riskin suurenemista*

~~Million Women (MWS)~~ **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi** ~~**tutkimus** (pelkkää estradiolia saanut ryhmä)~~

Rintasyövän arvioitu lisäys viiden vuoden hoidon jälkeen **naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m2)**

Ikä **hormonikorvaushoidon alussa** (vuotta)	~~Tapausten lisäys~~ **Ilmaantuvuus** viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan saaneet HRT-hoitoa **(ikä 50–54 vuotta)***	Riskisuhde~~#~~	Tapausten lisäys 5 vuoden ~~aikana~~ **jälkeen** 1 000 **hormonikorvaushoidon** ~~estrogeenin~~ käyttäjää kohden ~~(95 %:n luottamusväli)~~
		~~Pelkkä estradioli~~ **Pelkkä estrogeeni**	
50~~–65~~	~~9–12~~ **13,3**	1,2	~~1–2 (0–3)~~ **2,7**

*Perustuu lähtötilanteen esiintyvyyteen ~~kehittyneissä maissa~~ **Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27**
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.
~~# Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan se suurenee käyttöajan pidentyessä.~~

Rintasyövän arvioitu lisäys 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m2)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	**Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)***	**Riskisuhde**	**Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden**
			Pelkkä estrogeeni
50	**26,6**	**1,3**	**7,1**

***Perustuu lähtötilanteen esiintyvyyteen Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27**
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duavivea

[…]

Duavive ja syöpä
Rintasyöpä
Pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon on todettu ~~mahdollisesti~~ lisäävän rintasyövän riskiä. Riskin lisäys riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Riskin lisäys on havaittavissa ~~muutaman~~ **kolmen** vuoden **käytön** jälkeen. ~~Sairastumisriski palaa kuitenkin normaalille tasolle muutaman (enintään viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.~~ **Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen kohonnut riski pienenee ajan myötä, mutta jos hormonikorvaushoitoa on käytetty yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.** ~~Naisilla, jotka käyttävät pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan, on todettu vain vähäisesti tai ei ollenkaan lisääntynyt rintasyövän riski.~~

[…]

Tibolonin valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen ehdotetut muutokset

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

4. Mirtatsapiini – amnesia (EPITT nro 19506)

Valmisteyhteenveto

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko – hermosto

Yleisyys ”yleinen”: Amnesia*

*Useimmissa tapauksissa tämä haittavaikutus hävisi, kun potilaat lopettivat lääkkeen käytön.

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys ”yleinen”: Muistiongelmat, jotka kuitenkin useimmissa tapauksissa hävisivät, kun lääkkeen käyttö lopetettiin.

5. Mirtatsapiini – yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (EPITT nro 19565)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

<Mirtatsapiini>hoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), rakkulaista ihotulehdusta ja erythema multiformea, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia.

Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, <mirtatsapiinin> käyttö on lopetettava välittömästi.

Jos potilaalle on tullut jokin näistä reaktioista <mirtatsapiini>hoidon yhteydessä, <mirtatsapiini>hoitoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla enää uudelleen missään vaiheessa.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

<Mirtatsapiini>hoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), rakkulaista ihotulehdusta ja erythema multiformea (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko – iho ja ihonalainen kudos

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Yleisyys: tuntematon

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <mirtatsapiinia>

ÄLÄ OTA - TAI - KERRO LÄÄKÄRILLE ENNEN KUIN ALAT OTTAA <mirtatsapiinia>:

jos olet aiemmin saanut vaikean ihottuman tai sinulla on esiintynyt ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia <mirtatsapiinin> tai muiden lääkevalmisteiden ottamisen jälkeen.

Ole erityisen varovainen <mirtatsapiinin> suhteen:

<Mirtatsapiinin> käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista

eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS). Lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvatuista oireista, jotka liittyvät näihin vakaviin ihoreaktioihin.

Jos sinulle on joskus tullut vakavia ihoreaktioita, <mirtatsapiini>hoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta mirtatsapiinin käyttö ja ota yhteyttä tai hakeudu lääkäriin välittömästi, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Yleisyys tuntematon:

• Punoittavat läiskät vartalolla (ne ovat maalitaulun näköisiä täpliä tai renkaita, joiden keskellä on usein rakkuloita), ihon kuoriutuminen, suun, nielun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat. Näitä vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

• Laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) tai lääkeyliherkkyysoireyhtymä).

6. Sertraliini – mikroskooppinen koliitti (EPITT nro 19513)

Valmisteyhteenveto

4.8. Haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö

Yleisyys ”tuntematon”: Mikroskooppinen koliitti

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Paksusuolitulehdus (aiheuttaa ripulia)