

CITO!



Zāļu valsts aģentūra

IZDEVUMS ĀRSTIEM UN FARMACEITIEM

AUGUSTS
2020/#77

SATURS

AKTUĀLA DROŠUMA INFORMĀCIJA

Pirmais Covid-19 ārstēšanas līdzeklis " Veklury " (remdesivīrs) ieteikts reģistrācijai ES	4
Sāk vērtēšanu par deksametazona lietošanu pieaugušiem ar COVID-19	5
COVID-19: EMA atgādinājums par hlorohīna un hidroksihlorohīna nopietnu blakņu risku	6
Jaunākie dati atbalsta AKE inhibitoru un ARB preparātu lietošanas turpināšanu COVID-19 pandēmijas laikā	7
Ieteikumi par pārbaudēm un ārstēšanu ar fluoruracilu , kapecitabīnu , tegafūru un flucitozīnu	8
Saistībā ar meningiomas risku ierobežo ciproterona lietošanu	9
Ieteikumi par nesteroīālo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu COVID-19 infekcijas gadījumā	10
Apstiprina augsta stipruma estradiola krēmu lietošanas ierobežojumu līdz 4 nedēļām	11
Sāk ifosfamīdu saturošu pretvēža zāļu vērtēšanu	12
Jauna informācija par jau zināmo krūts vēža risku saistībā ar hormonu aizstājterapiju	13
Ieteikts ierobežot zāļu " Lemtrada " (alemtuzumabs) lietošanu pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplu sklerozi	13
" Picato " (ingenola mebutāts) lietošanas risks pārsniedz guvumu	14
Leiporelīna depo preparāti : jauni pasākumi kļūdu novēršanai	15
Pēc vērtēšanas netiek mainītas pretvēža zāļu " Yondelis " reģistrētās indikācijas	16
Lēmums par nitrozamīnu klātbūtni zālēs	17
Aknu bojājuma riska dēļ vērtēšanas laikā apturēta ulipristāla acetāta lietošana dzemdes fibroīdu ārstēšanai	18
Metokarbamola un paracetamola kombināciju saturošu zāļu guvumi joprojām atsver risku	19
" Xeljanz " (tofacitinib): jāievēro piesardzība pacientiem ar augstu trombu risku	20
Kounis sindroms	21

INFORMATĪVI

Ziņojiet par COVID-19 ārstēšanai paredzētu zāļu blaknēm	22
---	----

Video ziņojuma par blaknēm aizpildīšanai	22
--	----

AKTUĀLA DROŠUMA INFORMĀCIJA

Vēstules veselības aprūpes speciālistam ar aktualizētu zāļu drošuma informāciju – saskaņotas ZVA: saraksts	23
Farmakovigilances terminu un definīciju vārdnīca	23
Jauni brīdinājumi zāļu aprakstos	24

INFORMATĪVI

Biežāk uzdotie jautājumi un informācija par zāļu SNN izrakstīšanu no 2020.gada 1.aprīļa – noderīga informācija ārstniecības personām un farmaceitiem, farmaceita asistentiem	40
Ikvienam blakņu ziņojumam ir nozīmīga loma zāļu drošuma uzraudzībā	41
Zāļu reģistrs papildināts ar informāciju par zāļu piemērotību senioriem	41
Modernizēts, pilnveidots un mobilajām ierīcēm pielāgots Zāļu reģistrs	42
Aptiekām ir iespēja zāles piegādāt uz mājām	44
Lieltirgotavām obligāti jāuzrāda atlikušie zāļu krājumi. Tie tiek publicēti Zāļu reģistrā	44
Jauna elektroniska iesnieguma forma paziņošanai par negadījumiem ar medicīniskām ierīcēm un infografika	45
Informatīva rokasgrāmata par biolīdzīgām zālēm latviešu valodā	46

CONTENTS

NEW SAFETY INFORMATION	Started review of certain ifosfamide cancer medicines
First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation	New information on the already known risk of breast cancer associated with hormone replacement therapy
An evaluation of the use of dexamethasone in adults with COVID-19 is initiated	Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted
COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and hydroxychloroquine	Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits
Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic	New measures to avoid handling errors with leuprorelin depo medicines
Recommendations on testing and treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine	Authorised uses of cancer medicine <i>Yondelis</i> unchanged following review of new data
Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk	Final opinion on presence of nitrosamines in medicines
Recommendations on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19	Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing review of liver injury risk
Confirmed four-week limit for use of high-strength estradiol creams	Benefits of medicines containing combination of methocarbamol and paracetamol continue to outweigh risks

Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots	INFORMATIVE
Kounis Syndrome	Frequently asked questions and information about prescribing reimbursed medicines from April 1, 2020 - useful information for medical practitioners and pharmacists, pharmacist's assistants
INFORMATIVE	
Report ADR of medicines of COVID-19	Each ADR report plays an important role in monitoring the safety of medicines
Video tutorial on how to fill the report on ADR	The Medicinal Products Register has been supplemented with information on suitability of medicines for seniors
NEW SAFETY INFORMATION	Modernized, improved and adapted to mobile devices the Medicinal Products Register
SAM approved DHPCs with the updated medicines safety information: list	Pharmacies will be allowed to deliver medicines to homes
Glossary of pharmacovigilance terms and definitions	Wholesalers are required to report the remaining stocks of medicines. They are being published in the Medicinal Products Register
New warnings in summary of product characteristics	New electronic application form for reporting accidents with medical devices and infographics
	Informative guide on biosimilar medicines in Latvian

Pirmais COVID-19 ārstēšanas līdzeklis *Veklury* (remdesivīrs) ieteikts registrācijai ES

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ieteikusi piešķirt registrācijas apliecību ar papildu nosacījumiem zālēm *Veklury* (remdesivīrs), un 2020. gada 3. jūlijā šīs zāles ir reģistrētas, to registrācija ir spēkā visā Eiropas Savienībā.
- Minētās zāles paredzētas COVID-19 ārstēšanai pieaugušiem un bērniem (no 12 gadu vecuma), ja viņiem attīstījusies pneimonija un nepieciešama papildu skābekļa pievade.

Remdesivīrs ir pirmās zāles COVID-19 ārstēšanai, kas ieteiktas registrācijas apliecības piešķiršanai ES. Dati par remdesivīru tika vērtēti sevišķi īsā periodā paātrinātās vērtēšanas procedūras ietvaros. Šo pieeju EMA izmanto ārkārtas situācijās saistībā ar sabiedrības veselību, lai izvērtētu datus, kolidz tie kļūst pieejami. 2020. gada 30. aprīlī, proti, krietni pirms zāļu reģistrācijas pieteikuma iesniegšanas (tika iesniegti 5. jūnijā), CHMP sāka vērtēt datus par šo zāļu kvalitāti un ražošanu, neklīniskos datus, sākotnējos klīniskos datus un pamatotos drošuma datus no līdzjutīgas zāļu lietošanas programmām.

Šīs zāļu lietas vērtēšanas nobeigumā izdots ieteikums, kas galvenokārt balstīts uz datiem no pētījuma NIAID-ACTT-1, ko sponsorēja ASV Nacionālais alerģijas un infekcijas slimību institūts (NIAID), kā arī papildu datiem no citiem veiktiem pētījumiem ar remdesivīru.

Pētījumā NIAID-ACTT-1 tika vērtēta remdesivīra 10 dienu ārstēšanas kursa efektivitāte vairāk nekā 1000 pacientiem, kas hospitalizēti COVID-19 infekcijas dēļ. Remdesivīrs tika salīdzināts ar placebo. Galvenais efektivitātes rādītājs bija laiks līdz pacientu atveseļošanās brīdim (definēts laiks, kad pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšanās slimnīcā un/vai nav nepieciešama skābekļa terapija mājās vai, atrodoties slimnīcā, viņam nav nepieciešama skābekļa terapija un pastāvīga medicīniska aprūpe).

Pētījumā konstatēts, ka vidējais izveseļošanās laiks pētījumā iekļautiem pacientiem, kas tika ārstēti ar remdesivīru, bija 11 dienas, bet pacientiem, kas saņēma placebo, vidējais izveseļošanās laiks bija 15 dienas. Pacientiem ar smagu slimības gaitu (aptuveni 90% pētījuma populācijas) laiks līdz izveseļošanās brīdim bija 12 dienas remdesivīra grupā un 18 dienas placebo grupā. Tomēr šāds efekts netika novērots pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu slimības gaitu, jo atveseļošanās laiks bija

5 dienas gan remdesivīra, gan placebo grupā. Arī pacientiem, kam ārstēšana ar remdesivīru tika uzsākta, kad pacienti jau tika elpināti vai saņēma EKMO - ekstrakorporālu membrānas oksigenācijas terapiju, netika novērota atšķirība izveseļošanās laikā. Pašlaik tiek apkopoti dati gala analīzes veikšanai par pacientiem, kuri nomira 28 dienu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

Ņemot vērā pieejamos datus, EMA uzskata, ka šo zāļu guvuma un riska attiecība ir pozitīva pacientiem ar pneimoniju, kam nepieciešama papildu skābekļa pievade, t.i., pacientiem ar smagu slimības gaitu. Remdesivīrs tiek ievadīts infūzijas (pilienu)veidā vēnā, un tā lietošana ir atļauta tikai veselības aprūpes iestādēs, kur iespējama rūpīga pacientu uzraudzība. Pēc nepieciešamības jāuzrauga pacientu aknu un nieru darbība pirms ārstēšanas un tās laikā. Ārstēšana jāsāk ar 200 mg infūziju pirmajā dienā, turpinot zāļu ievadi pa 100 mg dienā vismaz 5 dienas, bet ne vairāk kā 10 dienas.

Remdesivīrs ieteikts registrācijai ar papildu nosacījumiem. Tas ir viens no ES reglamentējošiem mehānismiem, kura mērķis ir veicināt ātrāku piekļuvi zālēm, kas apmierina iepriekš neatbilstošas medicīniskas vajadzības, tostarp ārkārtas situācijās, kad pastāv tādi draudi sabiedrības veselībai kā pašreizējās pandēmijas laikā. Šāda zāļu apstiprināšana ļauj EMA ieteikt zāles reģistrācijas apliecības izsniegšanai, pamatojoties uz ne tik pilnīgiem datiem kā parastos apstākļos, ja šo zāļu tūlītējas pieejamības sniegtie ieguvumi pacientiem pārsniedz risku saistībā ar faktu, ka vēl nav pieejami visi dati.

Lai labāk saprastu remdesivīra efektivitāti un drošumu, zāļu firmai būs EMA jāiesniedz remdesivīra pētījumu gala ziņojumi līdz 2020. gada decembrim un papildu dati par zāļu kvalitāti, kā arī gala dati par mirstību. Kā jau visām zālēm, remdesivīra riska pārvaldības plāns nodrošinās rūpīgu remdesivīra drošuma uzraudzību, kolidz tas būs reģistrēts visā ES. Turpmāki efektivitātes un drošuma dati tiks iegūti no pašreizējiem pētījumiem un pēcreģistrācijas ziņojumiem, un tos regulāri izvērtēs CHMP un EMA drošuma komiteja (PRAC). Kopš 2020. gada aprīļa PRAC veic arī drošuma datu izvērtēšanu par pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar remdesivīru ārpus klīniskiem pētījumiem. Šie dati tiek iesniegti ikmēneša drošuma ziņojumu veidā, un tos turpinās iesniegt un izvērtēt arī pēc zāļu nonākšanas tirgū.

Remdesivīra vērtēšanas laikā CHMP saņēma atbalstu no EMA COVID-19 pandēmijas darba grupas (COVID-ETF) ekspertiem. Šī darba grupa tika izveidota, lai apvienotu Eiropas zāļu normatīvā regulējuma tīkla ekspertīzi vienuviet un sniegtu atbalstu dalībvalstīm un Eiropas Komisijai saistībā ar zāļu un vakcīnu izstrādi, reģistrāciju un drošuma uzraudzību COVID-19 pandēmijas ietvaros. Eiropas Komisija, kura vērtēšanas laikā pastāvīgi saņēma informāciju no EMA, paātrināja lēmumu pieņemšanas procesu nolūkā nedēļas laikā pieņemt lēmumu

par reģistrācijas apliecības piešķiršanu remdesivīram ar papildu nosacījumiem, tādējādi atļaujot šī produkta tirdzniecību ES.

Vēres

EMA/264817/2020, First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. Available on the website of the European Medicines Agency. Retrieved: 1 July 2020.

Sāk vērtēšanu par deksametazona lietošanu pieaugušiem ar COVID-19

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) sākusi vērtēt rezultātus no RECOVERY pētījuma, kurā hospitalizētie pacienti ar COVID-19 infekciju tika ārstēti ar deksametazonu.
- Šajā pētījuma daļā tika pētīta deksametazona pievienošanas efektivitāte standarta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma invazīvu ventilāciju, skābekļa terapiju (piemēram, caur sejas masku) vai nesaņēma skābekli. Invazīvas ventilācijas gadījumā aparāts virza gaisu caur caurulīti, kas ievietota pacienta elpceļos.

RECOVERY pētījumā tika fiksēti nāves gadījumi 28 dienu laikā pēc ārstēšanas ar deksametazonu sākšanas. Pētījuma sākotnējie rezultāti liecina, ka deksametazons salīdzinājumā ar standarta ārstēšanu:

- par aptuveni 35% samazināja mirstību pacientiem, kas saņēma invazīvu ventilāciju;
- par aptuveni 20% samazināja mirstību pacientiem, kas saņēma skābekļa terapiju bez invazīvas ventilācijas;
- nemazināja mirstību pacientiem, kas nesaņēma skābekļa terapiju.

Šīs vērtēšanas mērķis ir sniegt slēdzienu par RECOVERY pētījuma rezultātiem, īpašu uzmanību pievēršot deksametazona potenciālai izmantošanai COVID-19 infekcijas ārstēšanā pieaugušiem. EMA sniegs turpmāku informāciju pēc vērtēšanas pabeigšanas.

Vairāk par šīm zālēm

Deksametazons ir kortikosteroīdu preparāts, ko Eiropas Savienībā (ES) reģistrējušas par zālēm atbildīgās nacionālās iestādes, un tas ir pieejams jau vairākus gadu desmitus.

To var lietot iekšķīgi vai injekciju veidā dažādu iekaisīgu stāvokļu ārstēšanai un organisma imūnabildreakcijas mazināšanai, ārstējot alerģiju un autoimūnas slimības.

Šīs zāles tiek lietotas arī kopā ar pretvērša zālēm noteiktu vēža veidu ārstēšanai un vemšanas mazināšanai.

Vērtēšanas posms šobrīd

Deksametazona vērtēšana sāka pēc EMA izpilddirektora lūguma saskaņā ar Regulas 726/2004 5(3). pantu. Tā tiek veikta pēc sākotnējām diskusijām ar EMA COVID-19 pandēmijas darba grupu (COVID-ETF), kurā piedalās eksperti no visa Eiropas zāļu normatīvā regulējuma sadarbības tīkla, lai sniegtu ieteikumus par COVID-19 paredzēto zāļu un vakcīnu izstrādi, reģistrāciju un drošuma uzraudzību.

Šo vērtēšanu veic EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP), kas ir atbildīga par jautājumiem saistībā ar cilvēkiem paredzētām zālēm un pēc iespējas īsākā laika posmā sniegs zinātnisko atzinumu. Pēc tam zinātniskais atzinums tiks publicēts un ES dalībvalstis to ņems vērā zāļu vērtēšanas ietvaros.

Vēres

EMA website, section News and events, EMA starts review of dexamethasone for treating adults with COVID-19 requiring respiratory support. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-dexamethasone-treating-adults-covid-19-requiring-respiratory-support> Retrieved: 31.07.2020.

COVID-19: EMA atgādinājums par hlorohīna un hidroksihlorohīna nopietnu blakņu risku

Kopsavilkums

- Hlorohīns un hidroksihlorohīns ir reģistrēti malārijas un noteiktu autoimūnu slimību ārstēšanai, un abas šīs zāles ir lietotas COVID-19 pacientu ārstēšanai, tomēr šajā pacientu populācijā, proti, COVID-19 ārstēšanā, nav pierādīta minēto zāļu labvēlīga iedarbība.
- Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) atgādina par hlorohīna un hidroksihlorohīna iespējamām nopietnām blaknēm:
 - Vairākos zāļu lietošanas novērojumu pētījumos¹ ziņots par hlorohīna un hidroksihlorohīna lietošanas saistību ar paaugstinātu sirdsdarbības traucējumu, to vidū aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās risku, kas ir labi zināmas šādas terapijas blaknes.
 - Faktori, kas var palielināt sirdsdarbības traucējumu risku pacientiem: jau esoša sirds slimība, nekoriģēti kālija vai magnija līdzsvara traucējumi, QT intervālu pagarināšana zāļu lietošana.
 - Sirds ritma traucējumu risks ir lielāks un to izpausme var būt smagāka, ja hlorohīns vai hidroksihlorohīns tiek lietots devā, kas pārsniedz šo zāļu reģistrētām indikācijām paredzēto devu, vai arī ja minētās zāles tiek lietotas vienlaikus ar tādām antibiotikām kā, piemēram, azitromicīns. EMA jau iepriekš sniedza informāciju par šiem riska faktoriem.
 - Papildus šo zāļu ietekmei uz sirdi tās var izraisīt arī neiropsihiskus traucējumus, to vidū satraukumu, bezmiegu, apjukumu, psihozi un pašnāvnieciskas domas. Tāpat zināms, ka šīs zāles var ietekmēt aknu darbību, izraisīt neironu bojājumu, tāpēc var rasties krampju lēkmes, kā arī pazemināt glikozes līmeni asinīs.

Ievērojot šos jaunos datus, vairākas ES dalībvalstis apturējušas vai pārtraukušas klīniskus pētījumus par hlorohīna un hidroksihlorohīna iedarbību pacientiem ar COVID-19 infekciju. Dažos pētījumos, to vidū plašā Pasaules Veselības organizācijas (PVO) daudzvalstu "Solidarity" pētījumā, apturēta pacientu iekļaušana pētījuma grupās, kurās paredzēta šo zāļu lietošana.

Pacientiem, kam hlorohīns vai hidroksihlorohīns parakstīts lietošanai reģistrētās indikācijās (malārija un noteiktas autoimūnas slimības, piemēram, reimatoidāls artrīts un sarkanā vilkēde), jāturpina savu zāļu lietošana atbilstoši ārsta ieteikumiem. Pacientiem ar visiem jautājumiem par savu ārstēšanu jāvērsas pie ārsta vai farmaceita.

EMA un nacionālās atbildīgās iestādes rūpīgi uzrauga COVID-19 infekcijas ārstēšanā izmantotās zāles un turpinās sniegt informāciju un veikt nepieciešamās darbības, parādoties jaunai informācijai. Tāpat EMA turpina sadarboties un dalīties ar informāciju ar PVO un starptautiskiem normatīvā regulējuma nodrošinātājiem.

Pacienti un veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot savām nacionālajām atbildīgajām iestādēm (zāļu aģentūrām) par jebkurām iespējamām zāļu blaknēm.

Piezīmes:

¹Atsauces uz hlorohīna un hidroksihlorohīna lietošanas novērojumu pētījumiem pacientiem ar COVID-19 pieejamas Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē 2020. gada 1. jūnijā publicētā ziņā.

Vēres

EMA/282511/2020, COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and hydroxychloroquine. Available on the website of the European Medicines Agency. Retrieved: 12 June 2020.

Jaunākie dati atbalsta AKE inhibitoru un ARB preparātu lietošanas turpināšanu COVID-19 pandēmijas laikā

Kopsavilkums

- Jaunākie zāļu lietošanas novērojumu pētījumi par angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un angiotensīna receptoru blokatoriem (ARB, kurus sauc arī par sartāniem) neliecina, ka šo zāļu lietošana var paaugstināt risku saslimt ar smaga akūta respiratora sindroma koronavīrusa 2 izraisītu infekciju (COVID-19 infekciju) vai negatīvi ietekmēt COVID-19 infekcijas slimības iznākumu.
- Tāpēc, kā jau iepriekš tika norādīts, Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) vēlreiz uzsver, ka pacientiem jāturpina lietot AKE inhibitori vai ARB atbilstoši ārsta ieteikumiem. Pacientiem ar jautājumiem vai bažām par savu terapiju jāvērsas pie veselības aprūpes speciālistiem.

AKE inhibitori un ARB tiek lietoti paaugstināta arteriālā spiediena ārstēšanai arī personām ar sirds vai nieru slimībām. 2020. gada aprīlī plašsaziņas līdzekļos un dažādās publikācijās tika paustas bažas par šo zāļu ietekmi uz pacientiem ar COVID-19 infekciju. Veicot šo zāļu drošuma pastāvīgu uzraudzību, tika izvērtēti 16 nesen publicēti pētījumi par AKE inhibitoru un ARB lietošanu COVID-19 pandēmijas laikā un secināts, ka jaunākie klīniskie pierādījumi nesniedz pamatojumu minētām bažām.

EMA un ES zāļu reglamentējošās iestādes turpinās uzraudzīt pieejamos jaunākos datus par zāļu lietošanu pašreizējās COVID-19 pandēmijas laikā, kā arī sadarbosies ar citiem normatīvā regulējuma nodrošinātājiem un attiecīgajām Eiropas un starptautiskajām organizācijām, lai sniegtu uzticamus ieteikumus par drošu zāļu lietošanu. Plašāka informācija par ieteikumiem saistībā ar COVID-19 ir pieejama EMA mājaslapā un nacionālo atbildīgo iestāžu mājaslapās. Šo sabiedrības veselības paziņojumu ir sagatavojusi EMA COVID-19 pandēmijas darba grupa (COVID ETF).

Vairāk par šīm zālēm

Angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori ir zāles, kas tiek izmantotas, lai ārstētu pacientus ar paaugstinātu arteriālo spiedienu, sirds un citu orgānu darbības traucējumiem. Tās satur dažādas aktīvās vielas, kuru nosaukuma beigās lielākoties ir izskaņa "prils". AKE inhibitori neļauj organismā esošam enzīmam veidot angiotensīnu II – hormonu, kas sašaurina asinsvadus. Šāda asinsvadu sašaurināšanās var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos un palielināt slodzi sirdij. Angiotensīns II veicina arī citu hormonu izdalīšanos, kas paaugstina asinsspiedienu.

Angiotensīna receptoru blokatori (ARB, zināmi arī kā angiotensīna II receptoru antagonisti jeb sartāni) tiek lietoti, lai ārstētu pacientus ar paaugstinātu arteriālo spiedienu, noteiktām sirds vai nieru slimībām un tādām komplikācijām kā diabētiska nefropātija. Šīs zāles arī iedarbojas, bloķējot angiotensīna II darbību, novēršot asinsvadu sašaurināšanos un arteriālā spiediena paaugstināšanos.

Atsauces

1. Bean D, Kraljevic Z, Searle T et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. doi: 10.13140/RG.2.2.34883.14889/1.
2. de Abajo F, Rodríguez-Martín S, Lerma V et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
3. Gnavi R, Demaria M, Picariello, R et al. Therapy with agents acting on the renin-angiotensin system and risk of SARS-CoV-2 infection. doi: 10.1093/cid/ciaa634.
4. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
5. Jung S-Y, Choi JC, You S-H et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with COVID-19-related outcomes in Korea: a nationwide population-based cohort study. doi: 10.1093/cid/ciaa624/5842160.
6. Li J, Wang X, Chen J et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
7. Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
8. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. doi: 10.1056/NEJMoa2007621 [an Expression of Concern has subsequently been published doi: 10.1056/NEJMoa2007621].
9. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
10. Meng J, Xiao G, Zhang J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
11. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate, JP et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. doi: 10.1101/2020.04.09.20059964.
12. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
14. Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M et al. Clinical impact of renin-angiotensin system inhibitors on in-hospital mortality of patients with hypertension hospitalized for COVID-19. doi: 10.1093/cid/ciaa492.
15. Yang G, Tan Z, Zhou L et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. doi: 10.1101/2020.03.31.20038935.
16. Zhang P, Zhu L, Cai J et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

Vēres

10 June 2020 EMA/284513/2020, Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic, EMA website. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/latest-data-support-continued-use-ace-inhibitors-arb-medicines-during-covid-19-pandemic_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Ieteikumi par pārbaudēm un ārstēšanu ar fluoruracilu, kapecitabīnu, tegafūru un flucitozīnu

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) drošuma komiteja (PRAC) ieteikusi pacientiem veikt **pārbaudes dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) enzīma trūkuma noteikšanai pirms vēža ārstēšanas** ar injekcijas vai infūzijas (pilienu) veidā ievadāmām zālēm, kas satur fluoruracilu un tam līdzīgās zāles kapecitabīnu un tegafūru, kas organismā tiek pārvērstas par fluoruracilu.
- DPD enzīms nepieciešams fluoruracila sadalīšanai, un tā aktīvās formas trūkums (DPD deficīts) izraisa **fluoruracila uzkrāšanos organismā, kas var izraisīt smagas un dzīvībai bīstamas blaknes**, piemēram, neitropēniju (zemu neitrofilo leukocītu skaitu), neirotoksiskumu, smagu caureju un stomatītu.

Tā kā nav ieteicams aizkavēt smagu sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanas sākšanu ar flucitozīnu (fluoruracilam līdzīgas zāles), pacientiem, kas tiek ārstēti ar lokāli lietojamu fluoruracilu (kas tiek uzklāts uz ādas dažādu ādas slimību ārstēšanai), PRAC neiesaka veikt DPD deficīta pārbaudi pirms ārstēšanas ar šīm zālēm. PRAC izvērtēja pieejamos datus un iesaka veikt turpmāk minētos pasākumus drošai fluoruracila un tam līdzīgo zāļu lietošanai.

• Fluoruracils, kapecitabīns un tegafūrs

Pirms ārstēšanas ar fluoruracila injekcijām vai infūzijām, kapecitabīnu un tegafūru pacientiem ieteicams veikt DPD deficīta pārbaudi. **To var veikt, nosakot uracila līmeni asinīs vai pārbaudot noteiktu mutāciju (izmaiņu) klātbūtni DPD gēnā, kas saistītas ar palielinātu smagu blakņu risku, ņemot vērā attiecīgās klīniskās vadlīnijas.**

Pacienti ar zināmu pilnīgu DPD deficītu nedrīkst saņemt fluoruracila injekcijas vai infūzijas, kapecitabīnu vai tegafūru, jo pilnīgs DPD aktivitātes trūkums šos pacientus pakļauj augstākam smagu un dzīvībai bīstamu blakņu riskam.

Pacientiem ar daļēju DPD deficītu jāapsver šo zāļu sākuma devas mazināšana. Tā kā nav pārbaudīta šo zāļu mazinātās devas efektivitāte, turpmāk devu var palielināt, ja nerodas nopietnas blaknes. Regulāra fluoruracila līmeņa pārbaude asinīs pacientiem, kas saņem fluoruracila infūzijas (pilienu veidā), var uzlabot ārstēšanas iznākumu.

Pacientiem, kas izmanto lokāli lietojamu fluoruracilu, nav nepieciešams pirms ārstēšanas veikt pārbaudi vai devas pielāgošanu, balstoties uz DPD aktivitāti, jo caur ādu organismā absorbētais fluoruracila līmenis ir ļoti zems un nav sagaidāmas tā izmaiņas pacientiem ar daļēju vai pilnīgu DPD deficītu.

• Flucitozīns

Flucitozīns tiek lietots smagu rauga sēnītes un citu sēnīšu infekciju ārstēšanai, tostarp dažu meningīta formu ārstēšanai. Lai izvairītos no ārstēšanas sākšanas aizkavēšanas, nav ieteicams pirms ārstēšanas veikt DPD deficīta pārbaudi. Pacienti ar zināmu pilnīgu DPD deficītu nedrīkst lietot flucitozīnu, jo tas var izraisīt dzīvībai bīstamas blaknes.

Paaugstinātam smagu blakņu riskam ir pakļauti arī pacienti ar daļēju DPD deficītu. Blakņu rašanās gadījumā ārstam jāapsver flucitozīna lietošanas pārtraukšana. Apsverama arī DPD aktivitātes noteikšana, jo smagu blakņu risks ir augstāks pacientiem ar zemu DPD aktivitāti.

Ārstiem un pacientiem paredzētā zāļu informācija tiks atjaunota, lai iekļūtu augstāk minētos ieteikumus.

Vairāk par šīm zālēm

Vērtēšanā ietvertas injekciju veidā un lokāli lietojamās fluoruracilu saturošās zāles, kā arī iekšķīgi lietojamās kapecitabīnu un tegafūru saturošās zāles (jeb fluoruracila priekšteczāles), kas organismā tiek pārvērstas par fluoruracilu. Vērtēšanā ietvertas arī pretvēža zāles flucitozīns, kas tiek lietots injekciju veidā vai iekšķīgi un organismā daļēji tiek pārvērstas par fluoruracilu.

Fluoruracils tiek lietots injekciju vai infūziju veidā, un tā prekursori tiek lietoti dažādu vēža veidu ārstēšanai. Šīs zāles iedarbojas uz enzīmiem, kas iesaistīti jauna DNS materiāla veidošanā, tādējādi traucējot jaunu vēža šūnu augšanu.

Fluoruracils tiek lietots lokāli uz ādas dažādu ādas slimību (piemēram, aktīniskās keratozes un ādas kārpas) ārstēšanai.

Kapecitabīnu un tegafūru saturošās zāles reģistrētas EMA un tiek tirgotas kā "Xeloda", "Teysono", kā arī dažādas kapecitabīnu saturošas patentbrīvas zāles.

Dažas tegafūru un kapecitabīnu saturošās zāles un visas flucitozīnu un fluoruracilu saturošās zāles ir reģistrētas arī nacionālā līmenī.

Vērtēšanas gaita



*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CHMP – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, kas atbild par cilvēkiem paredzētām zālēm un pieņems EMA lēmumu.

Vēres

30 April 2020 EMA/229267/2020, EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Saistībā ar meningiomas risku ierobežo ciproterona lietošanu

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) drošuma komiteja (PRAC) iesaka androgēnu atkarīgu slimību, piemēram, hirsutisma, alopecijas, aknes un seborejas, ārstēšanai lietot ciproteronu devā, kas atbilst 10 mg vai vairāk, tikai gadījumos, ja citi ārstēšanas līdzekļi, tostarp mazākas ciproterona devas, nav sniegušas vēlamo efektu. Kolīdz lielākā zāļu deva ir iedarbojusies, tā pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai efektīvajai devai.

- Šīs zāles drīkst lietot seksuālās dzīves mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem tikai gadījumā, ja citas ārstēšanas iespējas nav piemērotas. Zāļu lietošanā prostatas vēža ārstēšanai vīriešiem nav pārmaiņu.

- Šie ieteikumi sniegti pēc reta audzēja meningiomas – riska izvērtēšanas saistībā ar ciproterona lietošanu.

Kopumā meningioma ir reta blakne, kas var skart 1 līdz 10 no 10 000 cilvēku atkarā no devas un ārstēšanas ilguma. Risks paaugstinās, palielinoties kumulatīvai devai (kopējam zāļu daudzumam, ko pacients saņēmis laika gaitā). Pieejamie dati neliecina par risku saistībā ar zāļu lietošanu, kas satur nelielu ciproterona devu (1 līdz 2 mg) kombinācijā ar etinilestradiolu vai estradiola valerātu, aknes, hirsutisma ārstēšanai, kontracepcijas vai hormonu aizstājterapijas nolūkā. Tomēr piesardzības labad šīs zāles nedrīkst lietot cilvēki, kam ir meningioma vai kādreiz tāda ir bijusi. Šis ierobežojums jau ir spēkā attiecībā uz lielākām zāļu devām. Ārstiem jāuzrauga meningiomas simptomu attīstība pacientiem, kas var ietvert redzes izmaiņas, dzirdes zudumu vai trokšņiem ausīs, smaržas sajūtas zudumu, galvassāpes, atmiņas traucējumus, krampju lēkmes vai nespēku rokās un kājās. Ja pacientam diagnosticēta meningioma, ārstēšana ar ciproteronu jāpārtrauc uz visu atlikušo mūžu.

Šo zāļu pastāvīgās drošuma uzraudzības ietvaros uzņēmumiem, kuri tirgo zāles, kas satur vismaz 10 mg ciproterona, būs pienākums veikt pētījumu, lai izvērtētu ārstu informētību par meningiomas risku un tā novēršanu.

Meningioma ir rets galvas un muguras smadzeņu apvalku audzējs. Tās parasti ir labdabīgas un netiek uzskatītas par vēzi, bet to atrašanās vietas dēļ galvas un muguras smadzenēs vai to ārpusē meningiomas var radīt būtiskus traucējumus.

Detalizēta informācija

- Saņemti ziņojumi par meningiomām (vienu vai vairākām) saistībā ar ciproterona acetāta lietošanu, primāri devai sasniedzot 25 mg dienā vai vairāk.
- Risks pieaug, palielinoties ciproterona acetāta kumulatīvai devai. Vairums ziņoto gadījumu saistīti ar lielu ciproterona devu (25 mg dienā vai vairāk) ilgstošu iedarbību (vairāku gadu garumā).
- Zāles, kas satur 10 mg vai vairāk ciproterona, drīkst lietot hirsutisma, androgēnās alopecijas, aknes un seborejas ārstēšanai tikai gadījumos, kad citi ārstēšanas līdzekļi, piemēram mazu ciproterona devu saturošas zāles (ciproterona acetāts 2 mg/etinilestradiols 35 mikrogrami) nav bijuši efektīvi. Pēc klīniskās uzlabošanās zāļu deva pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai efektīvajai devai.
- Ciproteronu saturošās zāles drīkst lietot seksuālās dzīves mazināšanai seksuālās uzvedības traucējumu gadījumā tikai, ja citas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.
- Veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga meningiomas pazīmju un simptomu attīstība pacientiem saskaņā ar klīnisko praksi.

Simptomi var būt nespecifiski un ietver redzes izmaiņas, dzirdes zudumu vai trokšņiem ausīs, smaržas sajūtas zudumu, galvassāpes, kas laika gaitā pastiprinās, atmiņas traucējumus, krampju lēkmes vai nespēku ekstremitātēs.

- Ja pacientam, kas saņem ciproteronu, diagnosticēta meningioma, ārstēšana ar ciproteronu saturošiem līdzekļiem jāpārtrauc uz visu atlikušo mūžu.
- Ciproterona acetāta (1 un 2 mg) kombinācija ar etinilestradiolu vai estradiola valerātu kontraindicēta pacientiem ar meningiomu vai meningiomu anamnēzē. Lielāku ciproterona devu saturošām zālēm jau pastāv šāda kontraindikācija.
- Ciproteronu saturošo zāļu lietošanā prostatas vēža ārstēšanai nav izmaiņu. Šīs zāles tiek lietotas par antiandrogēnu līdzekli inoperabla prostatas vēža gadījumā, tostarp sākotnējā uzliesmojuma novēršanai, lietojot luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (LHRH) agonistus.
- Ciproterona acetāta saistība ar meningiomu pirmo reizi zāļu informācijai tika pievienota 2009. gadā attiecībā uz zālēm, kas saturēja 10 vai vairāk miligramus ciproterona. Tāpat tika pievienota kontraindikācija šo zāļu lietošanai pacientiem ar meningiomu anamnēzē.
- Šajā vērtēšanā tika iekļauti nesen Francijā veikta epidemioloģiskā pētījuma rezultāti, kas norādīja uz kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp ciproterona acetātu un meningiomu (Weill un kolēģi), un Francijas Zāļu aģentūras (ANSM) veikta analīze par meningiomas gadījumiem ciproterona lietotājiem Francijā. Tika iekļauta arī jaunākā publicētā literatūra un ES zāļu blakņu datubāzē (*EudraVigilance*) ietvertā informācija.

Veselības aprūpes speciālistiem, kas paraksta, izsniedz vai ievada šīs zāles, 2020. gada 16. aprīlī ir izplatīta reģistrācijas apliecības īpašnieku Zāļu valsts aģentūrā saskaņota vēstule veselības aprūpes speciālistam (VVAS) "Ciproterona acetāta (*Androcur*) lietošanas ierobežojumi saistībā ar meningiomas risku". VVAS publicēta arī tam paredzētā ZVA tīmekļa vietnes sadaļā "Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles > Farmakovigilance > Vēstules veselības aprūpes speciālistiem".

Vairāk par šīm zālēm

Ciproterons ir antiandrogēnas zāles, kas bloķē androgēnu iedarbību. Androgēni ir dzimumhormoni, kas sastopami gan vīriešu, gan sieviešu organismā un iedarbojas tāpat kā cits dzimumhormons, kas tiek dēvēts par progesteronu. Ciproteronu saturošās zāles pieejamas tablešu formā (10 mg, 50 mg) un kā šķīdums injekcijām (300 mg/3 ml). Ciproteronu saturošās zāles tiek lietotas dažādu no androgēniem atkarīgu slimību ārstēšanai, piemēram, hirsutisma, alopēcijas, aknes, prostatas vēža gadījumā un seksuālās dziņas mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem. Tās tiek lietotas arī kā kontracepcijas un hormonu aizstājterapijas līdzeklis. Ciproteronu saturošās zāles satur tikai ciproteronu vai mazāku ciproterona devu kombinācijā ar estrogēnu (trešais dzimumhormonu veids). Ciproterons reģistrēts ES nacionālajās reģistrācijas procedūrās kopš 20. gadsimta 70. gadiem un pieejams kā recepšu līdzeklis ar dažādiem komercnosaukumiem.

Vēres

27 March 2020 EMA/147755/2020, *Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk*, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone-article-31-referral-restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk_en-0.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Ieteikumi par nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu COVID-19 infekcijas gadījumā

Kopsavilkums

- Šobrīd nav nekādu zinātnisku pierādījumu, kas norādītu uz saikni starp ibuprofēnu un COVID-19 smagāku norisi.
- Pacientiem, kas lieto ibuprofēnu vai citus nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus, nav iemesla pārtraukt ārstēšanu. Tas ir īpaši būtiski pacientiem, kas lieto ibuprofēnu vai citus nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus hronisku slimību uzliesmojumu ārstēšanai.
- Ikvienām pretdrudža un pret sāpju zālēm ir savas priekšrocības un savi riska faktori, kas atspoguļoti to lietošanas instrukcijās un zāļu aprakstos un kuri jāņem vērā, parakstot un lietojot zāles.
- Jāņem vērā, ka nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, ibuprofēns, var maskēt infekcijas simptomus un drudzi.

- Zināms, ka saskaņā ar lielāko daļu Eiropas Savienības (ES) valstu nacionālo ārstēšanas vadlīniju drudža un sāpju ārstēšanai par pirmās izvēles zālēm ieteikts paracetamols
- Jebkuras pret drudža un pret sāpju zāles jālieto mazākajā efektīvajā devā pēc iespējas īsāku laiku.
- Pacienti jāinformē par jautājumu gadījumā jāvērsas pie ārsta vai farmaceita.
- Sākot COVID-19 izraisīta drudža vai sāpju ārstēšanu, veselības aprūpes speciālistiem ieteicams apsvērt visas pieejamās simptomātiskās ārstēšanas iespējas, ievērojot zāļu aprakstus un lietošanas instrukcijas iekļautos norādījumus (Zāļu reģistrs).

Vairāk par šīm zālēm

Ibuprofēns lielākoties Eiropas Savienībā reģistrēts nacionālās reģistrācijas procedūrās par pret sāpju līdzekli un dažās valstīs – arī par pret drudža līdzekli. Tas ir plaši pieejams kā bezrecepšu un recepšu zāles (Zāļu reģistrs). Atkarībā no simptomiem, iekšķīgi lietojamais ibuprofēns tabletes pa 100, 200 vai 400 mg un perorālā šķīduma formā (bezrecepšu vai recepšu preparāti) tiek izmantots drudža un/vai sāpju, piemēram, galvassāpju, gripas, zobu sāpju un dismenorejas ārstēšanai pieaugušiem un bērniem. Ibuprofēns tiek parakstīts arī artrīta un reimātisku slimību ārstēšanai. Ketoprofēns ir līdzīgas zāles, kas lielākoties tiek parakstītas dažādu sāpju vai iekaisīgu slimību ārstēšanai un dažās dalībvalstīs pieejamas bez receptes. Ibuprofēns reģistrēts Eiropas Savienības centralizētā procedūrā ar nosaukumu “Pedeia”, lai ārstētu atvērtu arteriālo vadu jaundzimušiem, kas dzimuši priekšlaikus.

Vēres

18 March 2020 EMA/136850/2020, EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Apstiprina augsta stipruma estradiola krēmu lietošanas ierobežojumu līdz 4 nedēļām

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) drošuma komiteja (PRAC) ir apstiprinājusi jau iepriekš, proti, 2019. gada oktobrī, PRAC izstrādāto ieteikumu ierobežot augsta stipruma estradiola krēmu (kas satur 100 mikrogramus estradiola vienā gramā (0,01%)) lietošanu līdz vienam ārstēšanas kursam, kas nepārsniedz 4 nedēļas. PRAC 2019. gada oktobrī izstrādātā ieteikuma pārvērtēšanu pieprasīja firma, kas izplata augsta stipruma estradiola krēmus.
- PRAC pārvērtēja pieejamos datus par augsta stipruma estradiola krēmu drošumu un efektivitāti vaginālas atrofijas simptomu ārstēšanā sievietēm pēc menopauzes. Dati liecina, ka sievietēm, kuras lieto šos krēmus, asinīs ir augstāks estradiola līmenis nekā parasti pēc menopauzes. PRAC secināja, ka estradiola absorbcija asinsritē rada pamatotas bažas, jo var izraisīt hormonu aizstājterapijai (HAT) līdzīgas blaknes. Perorāli vai transdermāli (plāksteru veidā) lietotas HAT blaknes ietver venozu trombemboliju, insultu, endometriju un krūts vēzi. Turklāt par augsta stipruma estradiola krēmu ilgtermiņa lietošanu pieejami vien ierobežoti drošuma dati. **Šo iemeslu dēļ PRAC iesaka šos krēmus lietot vienam ārstēšanas kursam, kas nepārsniedz 4 nedēļas.**

- PRAC iesaka atjaunināt šo zāļu informāciju, lai iekļautu jaunus ieteikumus. Uz šo zāļu ārējā un iekšējā iepakojuma tiks ietverts brīdinājums lietot vienam ārstēšanas kursam līdz 4 nedēļām, un tūbiņas izmērs tiks samazināts līdz 25 gramiem, lai novērstu ilgāku lietošanu.

Detalizēta informācija

- Augsta stipruma estradiola krēmus (100 mikrogrami/gramā) nedrīkst parakstīt ārstēšanas kursam, kas ilgst vairāk nekā 4 nedēļas, sakarā ar estradiola sistēmiskas iedarbības radīto nopietno blakņu risku.
- Farmakokinētiskie dati par augsta stipruma estradiola krēma intravaginālu lietošanu liecina par estradiola sistēmisku iedarbību, tā līmenim asinīs pārsniedzot normālo līmeni pēc menopauzes (līdz 5 reizēm pārsniedzot estradiola līmeņa serumā augšējo normas robežu (10-20 pg/ml) sievietēm pēc menopauzes).
- Estradiola krēmu sistēmiska iedarbība var radīt līdzīgas blaknes kā perorāli vai transdermāli lietojama HAT: endometrija hiperplāziju/karcinomu, krūts un olnīcu vēzi, trombemboliju.
- Augsta stipruma estradiola krēmus nedrīkst parakstīt vienlaikus ar citām HAT zālēm.

Vairāk par šīm zālēm

Vērtēšanā ietverti estradiola krēmi, kuru viens grams satur 100 mikrogramus estradiola. Tie lietojami lokālai hormonaizstājterapijai. Estradiols ir sievišķais dzimumhormons, kas tiek izmantots, lai aizvietotu estradiolu, ko organisms vairs neražo pēc menopauzes. Augsta stipruma estradiola krēmi vairākus gadus reģistrēti nacionālās reģistrācijas procedūrās Eiropas Savienībā vaginālas atrofijas ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes. Patlaban tie reģistrēti Austrijā, Bulgārijā, Čehijā, Horvātijā, Igaunijā, Latvijā, Lietuvā, Slovākijā un Vācijā ar šādiem nosaukumiem: *Linoladiol*, *Linoladiol N*, *Linoladiol Estradiol*, *Estradiol Wolff* un *Montadiol*.

Vērtēšanas gaita



*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CMDh – Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējas atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa.

Vēre

EMA/20248/2020 17 January 2020, PRAC confirms four-week limit for use of high-strength estradiol creams, EMA website. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-confirms-four-week-limit-use-high-strength-estradiol-creams_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Sāk ifosfamīdu saturošu pretvēža zāļu vērtēšanu

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) sākusī ifosfamīdu saturošo zāļu vērtēšanu, lai noteiktu, vai saistībā ar lietošanai gatavu ifosfamīda šķīdumu vai koncentrātu šķīduma gatavošanai pastāv augstāks encefalopātijas risks nekā saistībā ar pulvera formu.
- Balstoties uz vērtēšanas rezultātiem, EMA ieteiks, vai nepieciešams saglabāt, mainīt vai atcelt šo zāļu reģistrācijas apliecības¹.

Ifosfamīds tiek lietots dažādu vēža veidu ārstēšanai, tostarp blīvo audzēju un limfomas ārstēšanai. Šīs zāles tiek ievadītas vēnā un ir pieejamas Francijā un Vācijā kā lietošanai gatavs šķīdums un koncentrāts šķīduma gatavošanai, kā arī kā pulveris infūzijas šķīduma gatavošanai. Vairumā ES dalībvalstu šīs zāles pieejamas tikai pulvera formā. Encefalopātijas risks jau ir zināms un atspoguļots šo zāļu informācijā.

2016. gadā Francijā veiktā pētījumā, izmantojot lietošanai gatavo šķīdumu, tika konstatēta 3-4 reizes lielāka encefalopātijas sastopamība, nekā izmantojot pulveri. Tolaik veiktās pārbaudes liecināja, ka šis risks varētu būt saistīts ar aktīvās vielas sadalīšanos un piejaukumu veidošanos laika gaitā. Tāpēc Francijā tika saīsināts šo zāļu derīguma termiņš. Tomēr divi nesen veikti pētījumi^{[2],[3]} liecina, ka ar šķīdumu saistītais encefalopātijas risks joprojām ir augstāks nekā ar pulveri saistītais risks, un tika uzskatīts, ka nepieciešama rūpīgāka vērtēšana.

Vērtēšanas gaita



*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CMDh – Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējas atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa.

Vēres

- 13 March 2020 EMA/116503/2020, EMA starts review of certain ifosfamide cancer medicines, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ifosfamide-solutions-article-31-referral-review-started_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.
- Hillaire-Buys D, Mousset M, Allouchery M, et al. Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. *Therapies* [Online]. 2019 <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.08.001>
- Chambord J, Henny F, Salleron J, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (HOLOXAN®) vs generic formulation (IFOSFAMIDE EG®). *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:372–380. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12823>

Jauna informācija par jau zināmo krūts vēža risku saistībā ar hormonu aizstājterapiju

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras drošuma komiteja (PRAC) ieteikusi atjaunināt pašreizējo drošuma informāciju par hormonu aizstājterapiju (HAT), kas tiek lietota menopauzes simptomātiskai ārstēšanai.
- Kā jau norādīts HAT zāļu informācijā, sievietēm menopauzes simptomu mazināšanai HAT zāles jālieto mazākajā efektīvajā devā un pēc iespējas īslaicīgi.
 - Sievietēm jāveic regulāras veselības pārbaudes, tostarp krūts vēža skrīnings, saskaņā ar pašreizējiem ieteikumiem un jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības, ja tiek novērotas jebkādas pārmaiņas krūtīs.

Pēc visu pieejamo pierādījumu izvērtēšanas PRAC iesaka atjaunināt produktu informāciju, atspoguļojot tālāk minētās izmaiņas:

- Kombinētu estrogēnu un progesteronu saturošu HAT zāļu un tikai estrogēnu saturošu HAT zāļu informācijā jāatspoguļo, ka zināmais paaugstinātais krūts vēža risks sievietēm, kas lieto HAT, tiek novērots pēc HAT lietošanas aptuveni trīs gadu garumā. Pēc HAT lietošanas pārtraukšanas laika gaitā papildu risks mazinās. Laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu sākotnējo riska līmeni, atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

Jaunākā informācija liecina, ka sievietēm, kas lietojušas HAT ilgāk nekā piecus gadus, paaugstinātais risks var izpausties desmit vai vairāk gadus.

- *Duavive* (satur konjugētu estrogēnu un bazedoksifēnu) ietekme uz krūts vēža risku nav zināma. Tomēr, ievērojot, ka *Duavive* satur konjugētos estrogēnus, šī produkta informācija tiks atjaunināta atbilstoši jaunākajai informācijai par tikai estrogēnus saturošām zālēm.
- Tibolonu saturošo HAT zāļu atjauninātā informācija atspoguļo to, ka nav pieejami dati par paaugstināta riska saglabāšanos pēc ārstēšanas pārtraukšanas, tomēr nevar tikt izslēgta līdzīga tendence.
- Nelielu estrogēnu devu saturošo vagināli lietojamu zāļu informācija tiks atjaunināta, lai atspoguļotu, ka pierādījumi neliecina par paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kurām iepriekš nav bijis krūts vēzis. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas sievietēm, kurām iepriekš ir bijis krūts vēzis.

Vēres

European Medicines Agency, website. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-11-14-may-2020> Retrieved: 12 June 2020.

Ieteikts ierobežot zāļu *Lemtrada* (alemtuzumabs) lietošanu pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplu sklerozi

Kopsavilkums

PRAC (Eiropas Zāļu aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja) ieteikusi ierobežot zāļu *Lemtrada* (zāles multiplas sklerozes ārstēšanai) lietošanu:

- *Lemtrada* **driest lietot** tikai pieaugušiem cilvēkiem ar recidivējoši remitējošu multiplu sklerozi, kas ir ļoti aktīva, neraugoties uz atbilstošu ārstēšanu ar vismaz vienu slimību modificējošu ārstniecības līdzekli vai, ja stāvoklis strauji pasliktinās ar vismaz diviem nespēju izraisošiem recidīviem gadā un jauniem bojājumiem, kas redzami galvas smadzeņu attēlizmeklējumos.

- *Lemtrada* **vairs nedrīkst lietot** pacienti ar noteiktiem sirds un asinsrites traucējumiem, kā arī traucējumiem, kas saistīti ar asiņošanu, un pacienti, kam papildus multiplai sklerozei ir vēl kāda autoimūna slimība.

Imūnsistēmas traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas, bet sirds un asinsrites traucējumi, kā arī asiņošana var parādīties dažu dienu laikā pēc *Lemtrada* saņemšanas. Šīs zāles jāievada slimnīcā, kurā pieejama intensīvā terapija un speciālisti, kas spēj nodrošināt atbilstošu terapiju nopietnu blakņu gadījumā. Minētie ieteikumi balstās uz PRAC vērtējumu par ziņotām retām, nopietnām blaknēm, arī nāves gadījumiem, ko izraisījuši imūnsistēmas traucējumi, kā arī blaknēm, kas izpaužas ar nozīmīgiem sirds un asinsrites traucējumiem, ietverot asiņošanu un insultu.

Vairāk par zālēm

Lemtrada ir reģistrētas recidivējoši remitējošas multiplas sklerozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šī slimība skar nervu šūnas, iznīcinot nervu šūnu aizsargapvalku. Recidivējoši remitējoša gaita nozīmē, ka recidīvi mijas ar remisijas periodiem. Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu pacientus ar aktīvu slimības gaitu. Tās tiek ievadītas vēnā infūzijas veidā. *Lemtrada* aktīvā viela ir alemtuzumabs, monoklonāla antivielā (olbaltuma paveids), kas tika izveidota, lai pazītu par CD52 dēvēto olbaltumu, kas atrodas uz imūnsistēmas baltajām asins šūnām, un saistītos ar to.

Saistoties ar CD52, alemtuzumabs izraisa balto asins šūnu bojāeju un aizvietošanu, tādējādi mazinot imūnsistēmas aktivitātes radīto bojājumu. *Lemtrada* reģistrēts Eiropas Savienībā 2013. gadā.

Vērtēšanas posms šobrīd



*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CHMP – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, kas atbild par cilvēkiem paredzētām zālēm un pieņems EMA lēmumu.

Vēres

12 April 2019 EMA/220110/2019, *Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing*, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-use-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada-restricted-while-ema-review_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Picato (ingenola mebutāts) lietošanas risks pārsniedz guvumu

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras drošuma komiteja (PRAC) apstiprina, ka Picato (ingenola mebutāts), gels ādas slimības aktīniskās keratozes ārstēšanai, var palielināt ādas vēža risku, un secina, ka šo zāļu lietošanas risks pārsniedz guvumu.
- Picato vairs nav reģistrēts ES. Picato reģistrācijas apliecības darbība tika apturēta 2020. gada janvārī, kamēr tika veikta vērtēšana. 2020. gada 11. februārī *LEO Laboratories Ltd*, zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks, pieprasīja anulēt šo zāļu reģistrācijas apliecību.
- Pacienti, kuri tika ārstēti ar Picato, jāuzrauga, vai viņiem neveidojas neparastas ādas pārmaiņas vai veidojumi, kas var attīstīties vairākas nedēļas vai mēnešus pēc zāļu lietošanas, un jāvērtē pēc medicīniskās palīdzības, ja tādi tiek novēroti. Jautājumu vai bažu gadījumā par savu ārstēšanu pacientiem jākonsultējas ar savu ārstu vai farmaceitu.

Vairāk par šīm zālēm

Picato bija pieejams gela formā, kas klājams uz aktīniskās keratozes skartajām ādas zonām. Šīs zāles tika izmantotas gadījumos, kad skartās ādas zonas ārējais slānis nebija sabiezēts vai pacelts. Aktīnisko keratozi izraisa pārmērīga saules starojuma iedarbība, un tā var pārvērsties par ādas vēzi. Picato tika reģistrēts lietošanai Eiropas Savienībā 2012. gada novembrī.

Secinājumi, ka šo zāļu lietošanas risks pārsniedz guvumu, balstīti uz visu pieejamo datu vērtējumu par ādas vēža risku pacientiem, kas lieto Picato. Vērtēšanā ietverti arī rezultāti no pētījuma, kurā salīdzināts Picato un imikvimods (vēl vienas zāles aktīniskās keratozes ārstēšanai). Pētījums norādīja uz biežāku ādas vēža, it sevišķi plakanšūnu karcinomas, sastopamību ādas zonās, kur veikta ārstēšana ar Picato, salīdzinot ar imikvimodu.

Komiteja uzskata, ka Picato efektivitāte nav noturīga laikā, un norādīja, ka aktīniskās keratozes ārstēšanai pieejami arī citi līdzekļi.

Vērtēšanas posms šobrīd



*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CHMP – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, kas atbild par cilvēkiem paredzētām zālēm un pieņems EMA lēmumu.

Vēres

2 July 2020 EMA/368170/2020, *Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits*, EMA website. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf Retrieved: 06.08.2020.

Leiprorrelīna depo preparāti: jauni pasākumi kļūdu novēršanai

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) drošuma komiteja (PRAC) iesaka jaunus pasākumus, lai novērstu kļūdas leiprorrelīna depo preparātu gatavošanā un ievadīšanā.
- PRAC veiktajā vērtēšanā tika konstatēts, ka kļūdu dēļ rīcībā ar šīm zālēm daži pacienti saņēma nepietiekamu zāļu daudzumu. Ziņojumi par kļūdām ietvēra nepareizu adatu vai šļirču lietošanu, kas izraisīja zāļu noplūdi no šļirces, un neveiksmīgu leiprorrelīna injekciju.
- Tāpēc drošuma komiteja iesaka, ka leiprorrelīna depo preparātus drīkst gatavot un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi šo zāļu gatavošanā. Pacienti nedrīkst paši gatavot vai injicēt šīs zāles.

Drošuma komiteja ir sniegusi ieteikumus saistībā ar noteiktiem leiprorrelīna depo preparātiem. *Eligard* zāļu informācija tiks atjaunināta, iekļaujot brīdinājumu stingri ievērot zāļu gatavošanas un ievadīšanas norādījumus un veikt pacientu uzraudzību, ja rodas kļūdas rīcībā ar zālēm. Turklāt *Eligard* reģistrācijas apliecības īpašniekam līdz 2021. gada oktobrim jāaizstāj pašreizējā zāļu ievadīšanas ierīce ar vieglāk lietojamu ierīci.

PRAC ieteica labot citu zāļu (*Lutrate Depot*) instrukciju rīcībai ar zālēm, lai tā būtu vieglāk saprotama, kā arī veikt izmaiņas zāļu iepakojumā, lai rīcības instrukcija būtu vieglāk atrodamā. Leiprorrelīna depo preparāti tiek lietoti, lai ārstētu prostatas vēzi, krūts vēzi, kā arī noteiktas ar sieviešu reproduktīvo sistēmu un agrīnu pubertāti saistītas slimības. Vairāku zāļu formām injekciju gatavošanai nepieciešams veikt sarežģītas darbības.

Detalizēta informācija

- Leiprorrelīna depo preparātus drīkst gatavot un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi šo procedūru veikšanā. Pacienti nedrīkst paši injicēt šīs zāles.
- Šie ieteikumi sniegti pēc ziņojumu izvērtēšanas par kļūdām rīcībā ar leiprorrelīnu saturošiem depo preparātiem, kas var izraisīt mazākas zāļu devas ievadīšanu un zāļu efektivitātes mazināšanos.

- Vēlina hormonu atkarīga prostatas vēža ārstēšanā izmantoto zāļu *Eligard* aprakstā tiks ietverti brīdinājumi, kas informēs veselības aprūpes speciālistus par iespējamām kļūdām rīcībā ar šīm zālēm un atgādinās rūpīgi ievērot šo zāļu gatavošanas un ievadīšanas instrukcijas. Iespējamu vai zināmu kļūdu gadījumā, rīkojoties ar šīm zālēm, jāveic atbilstoša pacientu uzraudzība.
- *Eligard* reģistrācijas apliecības īpašniekam jānomaina zāļu ievadīšanas ierīci, lai samazinātu zāļu gatavošanas soļu skaitu. Šo izmaiņu veikšanai būs nepieciešami 18 mēneši.
- *Lutrate Depot* instrukcija rīcībai ar zālēm tiks mainīta, lai to varētu vieglāk izpildīt. Tiks mainīts arī šo zāļu iepakojums, lai minētā instrukcija tajā būtu vieglāk atrodamā.

Zāļu valsts aģentūras (ZVA) tīmekļa vietnes sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm” 2020.gada 23. jūlijā publicēta ZVA saskaņota reģistrācijas apliecības īpašnieku vēstule veselības aprūpes speciālistam “Leiprorrelīna depo preparāti: prasība par šķīdināšanas un ievadīšanas norādījumu stingru ievērošanu, lai mazinātu kļūdu iespējamību rīcībā ar zālēm, kas var izraisīt zāļu efektivitātes zudumu”.

Vairāk par šīm zālēm

Leiprorrelīnu saturošie depo preparāti tiek ievadīti injekcijas veidā zem ādas vai muskulī, un tie pakāpeniski izdala aktīvo vielu 1 līdz 6 mēnešu laikā. Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu prostatas vēzi, krūts vēzi, slimības, kas skar sievietes reproduktīvo sistēmu (endometriozes un dzemdes fibroīdi) un cilvēkus pubertātes sākumā. Šīs zāles pieejamas kā implantī vai pulveris un šķīdinātājs injekcijas gatavošanai. Leiprorrelīnu saturošās zāles pieejamas arī vienreiz dienā veicamu injekciju formā, bet šie preparāti netika iekļauti vērtēšanā, jo nav paņemti ziņojumi par kļūdām rīcībā ar vienreiz dienā ievadāmām injekcijām.

Leiprorrelīnu saturošās zāles ir reģistrētas nacionālās reģistrācijas procedūrās. Tās pieejamas daudzās ES valstīs ar dažādiem patentētiem nosaukumiem, to vidū *Eligard*, *Eliprogel*, *Enantone*, *Ginecrin*, *Lupron*, *Lutrate*, *Politrate* un *Procren*.

Vēres

EMA/250923/2020 Rev. New measures to avoid handling errors with leuprorrelin depot medicines Available on the website of the European Medicines Agency. Available: Retrieved: 12 June 2020.

Pēc vērtēšanas netiek mainītas pretvēža zāļu *Yondelis* reģistrētās indikācijas

Kopsavilkums

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) iesaka nemainīt *Yondelis* (trabektedīns) lietošanu olnīcu vēža ārstēšanai pēc izvērtētā pētījuma, kurā *Yondelis* tika pētīta kā trešā izvēles zāles pacientiem ar olnīcu vēzi. Pētījuma rezultāti tiks iekļauti šo zāļu informācijā, lai sniegtu veselības aprūpes speciālistiem pašu jaunāko informāciju par *Yondelis* iedarbību pacientēm ar olnīcu vēzi.

Pētījuma OVC-3006, kurā tika pētīta *Yondelis* un pegilētā liposomālā doksorubicīna (PLD, citas pretvēža zāles) lietošana pacientēm ar olnīcu vēzi, vērtēšana tika veikta pētījuma norises laikā. Vērtēšana norādīja, ka pacientēm, kas tika ārstētas ar *Yondelis* un PLD, nebija garāka dzīvildze nekā pacientēm, kas tika ārstētas tikai ar PLD, tādēļ pētījums tika priekšlaikus pārtraukts.

EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) šobrīd ir izvērtējusi datus un secinājusi, ka pieejamie rezultāti nav pietiekami pārliecinoši, lai izdarītu konkrētus secinājumus. Pētījuma sniegtie pierādījumi nerada šaubas par *Yondelis* guvumu un risku pašreizējo reģistrēto indikāciju ietvaros. Turklāt starp pētījumu OVC-3006 un pētījumu, kas pamatoja *Yondelis* reģistrāciju (OVA-301), pastāv būtiskas atšķirības. Galvenā atšķirība ir tā, ka pētījuma OVC-3006 pacientēm slimība bija vēlīnākā stadijā un viņas bija saņēmuši intensīvāku ārstēšanu nekā pacientes pētījumā OVA-301. Turklāt pētījumā OVC-3006 lielai daļai pacienšu bija olnīcu vēzis, kas bija rezistents pret platīnu saturošām zālēm, bet *Yondelis* šobrīd ir reģistrēts pret platīnu saturošām zālēm jutīga olnīcu vēža ārstēšanai.

Attiecībā uz *Yondelis* drošumu CHMP atzīmē, ka pētījuma OVC-3006 pacientēm, kas tika ārstētas ar *Yondelis* un PLD, bija vairāk blakņu un tās bija smagākas nekā pacientēm, kas tika ārstētas tikai ar PLD. Tomēr komiteja uzskata, ka lielāks blakņu skaits ir gaidāms kombinētas ārstēšanas gadījumā, salīdzinot ar monoterapijas līdzekļiem. CHMP iesaka pētījuma rezultātus iekļaut *Yondelis* zāļu aprakstā, lai veselības aprūpes speciālistiem, parakstot zāles, būtu pieejama jaunākā informācija.

Detalizētāka informācija

- OVC-3006 bija 3. fāzes pētījums, kurā tika izvērtēta *Yondelis* un PLD efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar PLD monoterapiju sievietēm ar olnīcu vēzi, kas recidivējis pēc diviem platīnu saturošu ārstēšanas līdzekļu kursiem. Pētījums tika pārtraukts, jo primārā mērķa kritērija (kopējās dzīvildzes) starpposmu analīze liecināja, ka netiks sasniegts pētījuma primārais mērķis un *Yondelis* grupā biežāk novērotas blaknes.
- Veicot neplānoto pētījuma lietderīguma analīzi, kad tika sasniegti 45% no gala analīzei nepieciešamo plānoto notikumu (232/514 nāves gadījumu), netika konstatēta nozīmīga atšķirība kopējās dzīvildzes mediānā starp *Yondelis* un PLD grupu (23,8 mēneši) un PLD grupu (22,2 mēneši) (HR=0,93, 95% TI: 0,73-1,18; p=0,52).
- CHMP secināja, ka šie dati nemaina *Yondelis* guvuma un riska attiecību to pašreiz reģistrētajām indikācijām, jo pastāv vairākas atšķirības starp pētījumu OVC-3006 un pētījumu, kas pamatoja *Yondelis* reģistrāciju (OVA-301).
- Pētījumā OVA-301 bija iekļautas pacientes, kas iepriekš saņēma olnīcu karcinomas ārstēšanu (80% pacienšu iepriekš bija saņēmušas taksānus), kas ietvēra tikai vienu uz platīnu balstītu ķīmijterapijas kursu un kam pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas konstatēts slimības recidīvs vai progresēšana. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas.
- CHMP atzīmēja, ka pētījumā OVA-301 pacientes saņēma 2. izvēles ārstēšanas līdzekļus, bet pētījumā OVC-3006 – 3. izvēles ārstēšanas līdzekļus. Turklāt pētījuma *post-hoc* analīzē tika konstatēts, ka 42% pētījumā OVC-3006 iekļauto pacienšu bija rezistence pret platīnu saturošām zālēm pēc iepriekš saņemtā platīnu saturošā ķīmijterapijas kursa, bet *Yondelis* pašlaik ir reģistrēts recidivējošā, platinjutīga olnīcu vēža ārstēšanai sievietēm.
- Tāpat komiteja atzīmēja, ka pētījuma priekšlaicīgās pārtraukšanas dēļ tā rezultāti nesniedz pietiekami pamatotus kliniskos pierādījumus, lai apšaubītu pētījuma OVA-301 rezultātus, kas norādīja uz *Yondelis* un PLD labvēlīgo ietekmi uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas pacientēm ar recidivējošu, platinjutīgu olnīcu vēzi.

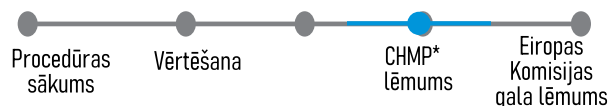
- Attiecībā uz drošumu starp pētījuma OVC-3006 abām ārstēšanas grupām pastāvēja nozīmīga atšķirība blakņu skaitā un smagumā. Aptuveni 85% pacientu *Yondelis* un PLD grupā bija smagas blaknes, salīdzinot ar 64% kontroles grupā. Tomēr šāda atšķirība ir gaidāma, salīdzinot ārstēšanas līdzekļu kombināciju un monoterapiju.
- *Yondelis* zāļu apraksts tiks atjaunots, lai iekļautu šī pētījuma rezultātus.

Vairāk par šīm zālēm

Yondelis tiek lietots kopā ar pegilēto liposomālo doksorubicīnu recidivējošā (atgriezies pēc iepriekšējas ārstēšanas), pret platinu saturošām zālēm jutīga olnīcu vēža ārstēšanai.

Yondelis tiek lietots arī progresējošās mīksto audu sarkomas ārstēšanai pieaugušajiem. Tas tiek lietots gadījumos, kad vēzis ir sācis izplatīties un ārstēšana ar antraciklīniem un ifosfamīdu (citām pretvēža zālēm) vairs nav efektīva, vai pacientēm, kas nevar lietot šīs zāles. Plašāka informācija par *Yondelis* ir pieejama EMA tīmekļa vietnē.

Vērtēšanas posms šobrīd



CHMP slēdziens tiks pārsūtīts Eiropas Komisijai, kas pieņems gala lēmumu, kurš būs juridiski saistošs visām ES dalībvalstīm.

*CHMP – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, kas atbild par cilvēkiem paredzētām zālēm un pieņems EMA lēmumu.

Vēres

EMA/385842/2020, *Authorised uses of cancer medicine Yondelis unchanged following review of new data*, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/yondelis-article-20-procedure-authorised-uses-cancer-medicine-yondelis-unchanged-following-review_en-0.pdf
Retrieved: 31.07.2020.

Lēmums par nitrozamīnu klātbūtni zālēs

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ir sniegusi atzinumu, pēc kura uzņēmumiem noteikts pienākums pēc iespējas ierobežot nitrozamīnu klātbūtni cilvēkiem paredzētās zālēs un nodrošināt, ka šo piemaisījumu līmenis nepārsniedz noteiktās robežas.
- Šie pasākumi novērsīs nitrozamīnu klātbūtni zālēs vai mazinās to daudzumu līdz līmenim, kas nepieciešams sabiedrības veselības aizsardzībai.
- Uzņēmumiem būs jānodrošina atbilstoša kontroles stratēģija šo piemaisījumu klātbūtnes novēršanai vai ierobežošanai, nepieciešamības gadījumā uzlabojot ražošanas procesus.
- Tāpat uzņēmumiem būs jāizvērtē nitrozamīnu klātbūtnes risks zālēs un jāveic atbilstošās pārbaudes, ja šāds risks tiks konstatēts.

Nitrozamīni tiek klasificēti par iespējamām cilvēka kancerogēniem.

Nitrozamīnu robežlīmenis zālēs ir noteikts, balstoties uz starptautiski atzītiem standartiem (ICH M7(R1)) un pakļaušanu to iedarbībai mūža garumā. Kopumā dzīves laikā pacienti nedrīkst būt pakļauti ar zālēs esošiem nitrozamīniem saistīta vēža riskam, kas pārsniedz 1 : 100 000.

Detalizēta informācija uzņēmumiem, to vidū termiņi, drīz būs pieejama nitrozamīnu piemaisījumu atjauninātos dokumentos, kas tiks publicēti EMA mājaslapā. Tikmēr uzņēmumiem jāturpina ievērot pašreizējie norādījumi.

ES normatīvā regulējuma nodrošinātāji pirmo reizi uzzināja par nitrozamīnu klātbūtni zālēs 2018. gada vidū un veica nepieciešamās regulatorās darbības, tostarp zāļu atsaukšanu un noteiktu ražotāju aktīvo vielu izmantošanas pārtraukšanu.

Pēc CHMP 2019. gadā veiktās sārtaņu saturošo asinsspiediena zāļu vērtēšanas tika ieviestas jaunas prasības sārtaņu ražošanā, bet pēc tās veiktās ranitidīna vērtēšanas 2020. gadā visā ES tika apturētas ranitidīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

Turklāt pēc nesen īstenotiem pasākumiem ar mērķi gūt mācības no nitrozamīnu klātbūtnes sartaņos ir izdoti vairāki ieteikumi piemaisījumu klātbūtnes novēršanai zālēs. Šie ieteikumi papildina jaunākās CHMP ieviestās prasības.

Šo prasību izveidē EMA cieši sadarbojās ar nacionālām atbildīgām iestādēm, Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorātu un starptautiskām sadarbības aģentūrām. ES atbildīgās institūcijas, tostarp Eiropas Komisija, sadarbosies, lai nodrošinātu līdzvērtīgu pasākumu piemērošanu visām zālēm neatkarīgi no to reģistrācijas procedūras.

ES atbildīgās institūcijas turpinās veikt visus nepieciešamos pasākumus pacientu aizsardzībai un zāļu kvalitātes nodrošināšanai.

Piezīmes

- CHMP atzinums sniegts pēc EMA izpilddirektora lūguma saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 5.3. pantā izklāstīto procedūru, kas nosaka, ka CHMP sagatavo slēdzienus zinātniskos jautājumos saistībā ar cilvēkiem paredzētām zālēm.
- CHMP viedoklis balstīts uz darbu, kas veikts kopā ar Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupu – zāles regulējoša struktūra, kas pārstāv ES dalībvalstis, Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju.
- Drīz EMA mājaslapas attiecīgā sadaļā, kurā publicēta informācija par nitrozamīnu piemaisījumiem, būs pieejami atjaunināti dokumenti ar detalizētu informāciju uzņēmumiem, tostarp termiņi.

Vēres

EMA/341963/2020, EMA finalises opinion on presence of nitrosamines in Medicines. Available on the website of the European Medicines Agency. Retrieved: 10 July 2020.

Aknu bojājuma riska dēļ vērtēšanas laikā apturēta ulipristāla acetāta lietošana dzemdes fibroīdu ārstēšanai

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) drošuma komiteja (PRAC) iesaka sievietēm pārtraukt 5 mg ulipristāla acetāta (*Esmya* un patentbrīvās zāles) lietošanu dzemdes fibroīdu (dzemdes mioma) ārstēšanai, kamēr tiek veikta drošuma vērtēšana. Vērtēšanas laikā uz laiku tiks apturēta šo zāļu reģistrācijas apliecība visā ES un to lietošanu nedrīkst sākt jaunām pacientēm.
- Veselības aprūpes speciālistiem, kas paraksta vai izsniedz šīs zāles, 2020. gada 23. martā izplatīta reģistrācijas apliecības īpašnieku EMA un Zāļu valsts aģentūrā (ZVA) saskaņota vēstule veselības aprūpes speciālistiem (VVAS). Šī VVAS publicēta arī ZVA tīmekļa vietnes sadaļā "Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles > Farmakovigilance > Vēstules veselības aprūpes speciālistiem".

EMA sāka šo zāļu vērtēšanu pēc Eiropas Komisijas lūguma sakarā ar nesen ziņotu aknu bojājuma gadījumu, kā rezultātā pacientei, kas lietoja šīs zāles, bija nepieciešama aknu transplantācija. 2018. gadā EMA vērtēšanā tika secināts, ka, lietojot ulipristāla acetātu saturošas zāles dzemdes fibroīdu ārstēšanai, pastāv reta, bet nopietna aknu bojājuma risks, un tika ieviesti pasākumi riska mazināšanai.

Tomēr minētais smaga aknu bojājuma gadījums notika, neraugoties uz piemērotiem pasākumiem, tādēļ EMA sākusī jaunu vērtēšanu.

Ziņojumi par nopietniem aknu bojājumiem, tostarp par 5 gadījumiem, kuros bija nepieciešama aknu transplantācija, saņemti jau kopš ulipristāla acetāta reģistrācijas fibroīdu ārstēšanai 2012. gadā. No tā laika ar šīm zālēm ārstētas vairāk nekā 900 000 pacienšu.

Ulipristāla acetāts reģistrēts arī kā vienreiz lietojams avārijas kontracepcijas preparāts. Šī vērtēšana neskar vienreiz lietojamo ārkārtas kontracepciju, kas satur ulipristāla acetātu (*ellaOne* un citi komercnosaukumi), un saistībā ar šīm zālēm nepastāv bažas par aknu bojājumu. Tiklīdz tiks pabeigta vērtēšana, tiks sniegta informācija un atjaunināti ieteikumi.

Detalizēta informācija

- Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savām pacientēm, kas šobrīd saņem ulipristāla acetātu dzemdes fibroīdu ārstēšanai, un pārtrauciet šo zāļu lietošanu. Apsveriet citas piemērotas ārstēšanas iespējas

- Iesakiet pacientēm nekavējoties ziņot par aknu bojājuma pazīmēm un simptomiem (piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes labā parībā, anoreksija, astēnija un dzelte).
- 2-4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāveic aknu funkcionālās pārbaudes, kā norādīts šo zāļu aprakstā.
- Nesāciet ulipristāla acetāta lietošanu jaunām pacientēm dzemdes fibroīdu ārstēšanai.

Vairāk par šīm zālēm

Ulipristāla acetāts tika reģistrēts vidēji smagu un smagu dzemdes fibroīdu ārstēšanai. Dzemdes fibroīdi ir labdabīgi dzemdes audzēji sievietēm, kas nav sasniegušas menopauzes vecumu. Ulipristāla acetāts tiek lietots īslaicīgi līdz trīs mēnešiem, pirms sievietēm tiek veikta operācija fibroīdu izņemšanai, vai ilgstoši ar ārstēšanas pārtraukumiem. Esmya (ulipristāla acetāts) preparāts tika reģistrēts visā ES 2012. gadā, bet *Ulipristal Acetate Gedeon Richter* – 2018. gadā. Ulipristāla acetāta patentbrīvās reģistrētas vairāku ES dalībvalstu nacionālās procedūrās ar dažādiem komercnosaukumiem. Plašāka informācija par *Esmya* un *Ulipristal Acetate Gedeon Richter* pieejama EMA tīmekļa vietnē.

Vērtēšanas posms šobrīd



Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka, uzņēmuma *Gedeon Richter Plc.*, Ungārija, informācijas, zāles *Esmya* (reģ. Nr. EU/1/12/750/001) 2020. gada 18. martā izņemtas no Latvijas tirgus un nav Latvijā pieejamas.

*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CHMP – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, kas atbild par cilvēkiem paredzētām zālēm un pieņems EMA lēmumu.

Vēres

13 March 2020 EMA/121879/2020, Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. EMA website. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk_en.pdf Retrieved: 03.08.2020.

Metokarbamola un paracetamola kombināciju saturošu zāļu guvumi joprojām atsver risku

Kopsavilkums

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) secinājusi, ka metokarbamolu un paracetamolu saturošu zāļu sniegtais guvums joprojām atsver risku, tās lietojot īslaicīgi sāpīgu muskuļu spazmu ārstēšanai.

EMA vērtēšana tika sākta saistībā ar nesenām publikācijām,^{[1],[2]} kurās paustas bažas par šo aktīvo vielu kombinācijas efektivitāti tādu slimību kā muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanā, tās lietojot pašlaik pieejamā devā.^[3]

EMA cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) apsvēra visus datus, kas pieejami par metokarbamolu (380 mg) un paracetamolu (300 mg) saturošajām zālēm un secināja, ka pieejamie pierādījumi nav pietiekami, lai apšaubītu šo zāļu efektivitāti sāpīgu muskuļu spazmu ārstēšanā.

Turklāt CHMP uzskata, ka abu šajās zālēs esošo aktīvo vielu drošuma raksturojums ir labi zināms un nav konstatētas būtiskas jaunas bažas par šīs fiksētās zāļu kombinācijas drošumu. Saņemti ziņojumi par pāris gadījumiem, kuros novērota sausuma sajūta mutē un caureja, ko, iespējams, izraisījis metokarbamols. Tādēļ CHMP ir ieteikusi iekļaut šīs blaknes zāļu informācijā.

Vairāk par zālēm

Robaxisal compuesto pašlaik ir vienīgās ES reģistrētās zāles, kas satur metokarbamolu un paracetamolu. Metokarbamols ir zāles, kas atvieglo muskuļu spazmas, bet paracetamols ir pretsāpju līdzeklis. *Robaxisal compuesto* pieejams tablešu formā un tiek lietots sāpīgu muskuļu spazmu ārstēšanai, kas saistītas ar īslaicīgiem muskuļu darbības traucējumiem, piemēram, spazmām muguras lejasdaļā. Šajās zālēs esošās aktīvās vielas reģistrētas kā atsevišķi preparāti citās ES dalībvalstīs.

Vērtēšanas posms šobrīd



Vēres

1. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD012230.
2. Emrich OM, Milachowski KA, Strohmeier M. Methocarbamol in acute low back pain. A randomized double-blind controlled study. *MMW Fortschr Med.* 2015 Jul;157 Suppl 5:9-16.
3. EMA/146374/2020, Benefits of medicines containing combination of methocarbamol and paracetamol continue to outweigh risks, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/benefits-medicines-containing-combination-methocarbamol-paracetamol-continue-outweigh-risks_en.pdf Retrieved: 07.08.2020.

Xeljanz (tofacitinib): jāievēro piesardzība pacientiem ar augstu trombu risku

Kopsavilkums

- Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) veiktajā zāļu *Xeljanz* (tofacitinibs) vērtēšanā secināts, ka šīs zāles var palielināt plaušu trombembolijas un dziļo vēnu trombozes risku pacientiem ar paaugstinātu trombu risku.
- PRAC iesaka ievērot piesardzību *Xeljanz* lietošanā pacientiem ar augstu trombu risku. Balstdevu – 10 mg divreiz dienā – nedrīkst lietot augsta riska pacientiem ar čūlaino kolītu, izņemot gadījumus, kad nav piemērotu alternatīvu ārstēšanas līdzekļu. Tāpat PRAC iesaka pacientiem, kas ir vecāki par 65 gadiem, *Xeljanz* lietot tikai gadījumos, kad nav piemērotu alternatīvu ārstēšanas līdzekļu.

Augsts trombu risks ir pacientiem, kam bijis miokarda infarkts vai ir sirds mazspēja, vēzis, pārmantoti asinsreces traucējumi vai trombu veidošanās anamnēzē, kā arī pacientiem, kas lieto kombinētu hormonālo kontracepciju vai saņem hormonu aizstājterapiju, un pacientiem, kam veikta liela apjoma operācija vai kas ir nekustīgi. Ārstiem jāapsver arī citi faktori, kas var palielināt trombu veidošanās risku, tostarp vecums, aptaukošanās, cukura diabēts, hipertensija vai smēķēšana.

Šie ieteikumi sniegti pēc PRAC veiktās vērtēšanas par pašreizējo pētījumu (pētījums A3921133) ar pacientiem, kam ir reimatoidāls artrīts un paaugstināts kardiovaskulāro slimību risks.

Šis pētījums norādīja uz palielinātu dziļo vēnu trombozes un plaušu trombembolijas risku saistībā ar *Xeljanz* devām 5 mg un 10 mg divreiz dienā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja TNF inhibitorus. PRAC atkārtoti izvērtēja arī papildu datus no agrākiem pētījumiem. Apkopotie dati norādīja uz palielinātu trombu veidošanās risku pacientiem, kas lietoja *Xeljanz*, īpaši tiem, kuri saņēma 10 mg divreiz dienā un ilgstošu ārstēšanu. Rezultāti norādīja arī uz palielinātu risku nopietnu un letālu infekciju attīstībai pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

Xeljanz zāļu informācija tiks atjaunināta, iekļaujot jaunus brīdinājumus un ieteikumus, kas balstīti uz pētījumos iegūtiem datiem un trombu veidošanās kā retāku blakni, kas sastopama 1 no 1000 līdz 100 pacientiem.

Tāpat PRAC ieteikusi atjaunināt informāciju ārstiem un pacientu brīdinājumu kartīti, ietverot padomus trombu veidošanās riska mazināšanai. Pacientiem ar jautājumiem par savu ārstēšanu vai trombu veidošanās risku jāvēršas pie sava ārsta.

Jaunie ieteikumi aizvieto pasākumus, kas tika ieviesti 2019. gada maijā sāktās vērtēšanas sākumā, kad PRAC ieteica ārstiem pārtraukt parakstīt 10 mg *Xeljanz* divreiz nedēļā pacientiem ar augstu plaušu trombembolijas risku, kamēr tika veikta pētījuma A3921133 datu vērtēšana.

Vairāk par šīm zālēm

Xeljanz reģistrēts reimatoidāla un psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šim indikācijām *Xeljanz* tiek lietots kopā ar metotreksātu pēc tam, kad ārstēšana ar vienu vai vairākām slimību modificējošām antireimatisksām zālēm nav bijusi pietiekami sekmīga vai izraisījusi būtiskas blaknes.

Pacienti ar reimatoidālu artrītu var lietot arī *Xeljanz* monoterapiju, ja pacienti nedrīkst lietot metotreksātu vai viņiem ir metotreksāta nepanesība. *Xeljanz* reģistrēts arī vidēji smaga līdz smaga čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc tam, kad ārstēšana ar citām zālēm nav bijusi sekmīga, tai nav efekta vai izraisījusi būtiskas blaknes.

Vērtēšanas posms šobrīd



*PRAC – Eiropas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, kurā Latviju pārstāv un strādā Zāļu valsts aģentūras farmakovigilances eksperti.

**CHMP – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, kas atbild par cilvēkiem paredzētām zālēm un pieņems EMA lēmumu.

Vēres

31 October 2019 EMA/584781/2019, *Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots*, EMA website, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-xeljanz-be-used-caution-all-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf Retrieved: 08.08.2020.

Kounis sindroms

Kopsavilkums

- Kounis sindroms ir akūts koronārs sindroms, kas var rasties hipersensitivitātes reakcijas laikā.
- Kā nozoloģiska vienība Kounis sindroms ir vazospastiska alerģiska stenokardija vai alerģisks miokarda infarkts.
- Kounis sindroma rašanos saista ar vairāku faktoru ietekmi:
 - slimībām (bronhiāla astma, nātrene, uztura alerģija),
 - ekspozīciju apkārtējai videi (izraisa inde, kas nonāk cilvēka organismā pēc čūskas, bites vai lapsenes koduma),
 - virkni plaši lietotu zāļu (antibiotikas, analgētiski līdzekļi, onkoloģiski preparāti, kontrastvielas, kortikosteroīdi, intravenozi anestēzijas līdzekļi, nesteroidāli pretiekaisuma līdzekļi u.c.).
- Zināšanu trūkuma dēļ par akūta koronāra sindroma iespējamo saistību ar zāļu lietošanu ne vienmēr tiek ziņots kā par zāļu blakni hipersensitivitātes reakcijas gadījumā.
- Uzskata, ka Kounis sindroms sastopams biežāk, nekā līdz šim domāja, jo arvien vairāk ir publikāciju ar Kounis sindroma gadījumu aprakstiem. Tajās izteikts arī pieņēmums, ka šis sindroms nav reti sastopams, bet par to tikai reti ziņo.
- Kounis sindroms ir komplekss akūts koronārs sindroms, ko nepieciešams agrīni diagnosticēt un nekavējoties sākt tā terapiju.

Kounis sindroma veidi

Aprakstīti trīs Kounis sindroma veidi

1.veids

Akūta alerģiska reakcija izraisa patoloģiski nepārmainītu vainagartēriju spazmas, kas var progresēt līdz miokarda infarktam.

2.veids

Akūta alerģiska reakcija ateromatozi pārmainītās vainagartērijās (ar ateromatozas slimības klīnisku manifestāciju anamnēzē vai bez tās) izraisa vainagartēriju spazmas vai vainagartēriju spazmas vienlaikus ar ateromatozās plātnītes eroziju vai plīsumu, kas manifestējas ar akūtu miokarda infarktu.

3.veids

Pacientiem ar vainagartēriju stenta trombozi, arī pacientiem ar stenta implantu, kam iestājas pēkšņa nāve. Histoloģiski vainagasinovadu intīmā konstatēta eozinofila leukocītu infiltrācija un/vai mastocīti.

Sastopamība

Dati no kāda prospektīva pētījuma par 138 911 pacientiem (no tiem 793 tika konstatēta alerģiska reakcija), kas gada laikā nonāca slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā: Kounis sindroms tika konstatēts 27 personām no 138 911 (19,4/100 000), proti, 3,4% pacientu ar alerģiskām reakcijām (27/793).

Kounis sindroma patofizioloģiskais mehānisms

Kounis sindroma rašanās mehānisms šobrīd pilnībā nav skaidrs. Viens no hipotētiskiem mehānismiem ir mastocītu aktivēšanās, kas rada iekaisuma mediatoru atbrīvošanos, kuri savukārt izraisa vainagartēriju spazmas un/vai ateromatozās plātnītes eroziju vai plīsumu.

Sirds audos ir mastocīti jeb tuklās šūnas, kurām degranulējoties anafilaktiskas vai anafilaktoidas reakcijas gadījumā, atbrīvojas iekaisuma mediatoru.

Mastocītu aktivēšanās – degranulēšanās var īstenoties vairākos veidos: iesaistoties imūnglobulīnam E (IgE), makrofāgu vai T limfocītu histamīna atbrīvotājfaktoriem, anafilatoksīniem (aktivējoties komplementsistēmai). Iekaisuma mediatoru ietver triptāzi, himāzi, histamīnu, trombocītus aktivējošos faktorus, citokīnus un citus. Klīniski un eksperimentāli pētījumi liecina, ka minētie mediatoru izraisa vainagartēriju spazmas un miokarda infarktu.

Terapijas problēmu iztirzājums

Ārstēšana daudzos gadījumos var būt problemātiska, jo vienlaikus jāapsver kardiālu un alerģisku simptomu terapija. Kardiālu simptomu terapija var pastiprināt alerģiskas reakcijas simptomātiku un otrādi – alerģisks reakcijas terapija var pasliktināt sirds funkciju.

Patlaban nav terapijas vadlīniju anafilaktiskas reakcijas un Kounis sindroma vienlaicīgai ārstēšanai. Atzīts, ka to izveidei nepieciešami prospektīvi pētījumi.

Literatūrā pieejams iespējamās terapijas iztirzājums, kas balstīts uz publicētiem Kounis sindroma gadījumu aprakstiem (*Cevik et al.*):

- acetilsalicilskābei ir spējas pasliktināt anafilaktisku reakciju (tā var radīt leukotriēnu pārprodukciju);

- nitroglicerīns izraisa hipotensiju un tahikardiju, kas var pasliktināt anafilaktiskas reakcijas gaitu, bet nitroglicerīnu varētu lietot, ja arteriālais asinsspiediens nav izteikti pazemināts;

- bēta blokatori var pastiprināt asinsvadu spazmas un kompensēt epinefrīna efektu;
- koronāro asinsvadu spazmas labi reaģē uz kalcija kanālu blokatoriem, tāpēc kalcija kanālu blokatorus varētu lietot par izvēles antiishēmisku līdzekli pacientiem ar Kounis sindromu;
- morfijs būtu jālieto piesardzīgi, jo opiāti var izraisīt mastocītu degranulāciju un pastiprināt alerģisku reakciju. Fentanilam un tā derivātiem piemīt viegla mastocītu aktivācija, tāpēc tie varētu būt izvēles līdzekļi, ja nepieciešama narkotiska analģēzija;
- kortikosteroīdiem ir vislielākā nozīme alerģisku reakciju terapijā. Tiem nav pierādīta nevēlama darbība miokarda infarkta gadījumā;
- epinefrīns ir izvēles līdzeklis anafilakses terapijā, tomēr Kounis sindroma gadījumā risks pārsniedz guvumu. Epinefrīns var pastiprināt miokarda ishēmiju un radīt koronāro asinsvadu spazmas, kā arī aritmiju. Ja epinefrīnu saturošās zāles satur arī sulfītus, tie paši par sevi var izraisīt anafilaksi sensitīvām personām.

pinefrīns var veicināt asinsvadu spazmas, ja pacients saņēmis bēta blokatoru. Publikācijā norādīts, ka nepieciešama turpmāk izpēte par epinefrīna lietošanu pacientiem ar Kounis sindromu;

- mastocītu membrānu stabilizatoru lietošanu varētu apsvērt Kounis sindroma gadījumā.

Ja pacientam ar vai bez kardiovaskulāra riska faktoriem pēc alerģēna ekspozīcijas līdztekus anafilakses simptomiem rodas akūts koronārs sindroms, noteikti jāizvērtē Kounis sindroma iespējamība.

Vēres

1. *Rodrigues et al Drugs that may provoke Kounis Syndrome 2013, Kounis N.G., Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis Syndrome, 2013*
2. *Corresponding author: Nicholas G Kounis, Mast Cells and the Heart: Kounis Syndrome and Takotsubo Cardiomyopathy, 2016, The mastocytosis society*
3. *Cihan Cevik, Kenneth Nugent, Goutam P. Shome, Nicholas G. Kounis, Treatment of Kounis syndrome, 2010*

INFORMATĪVI

Ziņojiet par COVID-19 ārstēšanai paredzētu zāļu blaknēm

Zāļu valsts aģentūra atgādina veselības aprūpes speciālistiem ziņot par visām iespējamām blaknēm saistībā ar jebkurām lietotajām zālēm, to vidū par zālēm, ko lieto pacientiem ar apstiprinātu koronavīrusa infekciju (COVID-19). Tas ietver gan zāles, kas tiek lietotas COVID-19 ārstēšanai, gan zāles, ko pacienti lieto esošo hronisko slimību ārstēšanai. Šeit tiek iekļautas arī zāles, ko pacienti lieto COVID-19 ārstēšanai ārpus zāļu reģistrētām indikācijām.

Video ziņojuma par blaknēm aizpildīšanai

Lai atvieglotu veselības speciālistiem zāļu blakņu ziņojuma aizpildīšanu, Zāļu valsts aģentūra sagatavojusi videoinformāciju (paraugu) ziņojuma aizpildīšanai. Video un atbildes uz biežāk uzdotiem jautājumiem pieejamas sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles > Farmakovigilance > Ziņot par blaknēm”.

Vēstules veselības aprūpes speciālistam ar aktualizētu zāļu drošuma informāciju – saskaņotas ZVA: saraksts

Šīs vēstules ir publicētas Zāļu valsts aģentūras (ZVA) tīmekļa vietnes www.zva.gov.lv sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm” > “Zāles” > “Farmakovigilance” > “Vēstules veselības aprūpes speciālistiem” laikā 2019. gada 29. oktobra līdz 2020. gada 24. septembrim.

- “Leiporelīna depo preparāti: prasība par šķīdināšanas un ievadīšanas norādījumu stingru ievērošanu” – Astellas Pharma d.o.o., Sandoz d.d., SIA “Pharmamax”, 23.07.2020.
- “5-fluorouracilu (i.v.), kapecitabīnu un tegafūru saturoši produkti: pirms terapijas pārbaudes, lai identificētu DPD enzīma trūkuma pacientus ar paaugstinātu smagas toksicitātes risku” – Zentiva k.s, Sandoz, KrKa, Teva, Accord Healthcare, Grindeks, Medac, Roche, Noramed, 04.06.2020.
- “Ciproterona acetāta (Androcur) lietošanas ierobežojumi saistībā ar meningiomas risku” – Bayer AG, 16.04.2020.
“Nedrīkst lietot 5 mg ulipristāla acetātu (Esmia) dzemdes fibroīdu ārstēšanai, jo atkārtoti tiek izvērtēts aknu bojājumu risks” – Gedeon Richter Plc, 23.03.2020.
- “Ar zāļu Linoladiol N 01 mg/g vaginālais krēms sistēmisku iedarbību saistītie riski” – Dr. August Wolff GmbH & Co KG Arzneimittel, 24.02.2020.
- “Xeljanz (tofacitinibs): palielināts venozās trombembolijas risks un palielināts nopietnu un letālu infekciju risks” – Pfizer Europe, 05.02.2020.
- “Lemtrada (alemtuzumabs) – ierobežota indikācija, papildu kontrindikācijas un riska mazināšanas pasākumi” – Sanofi Aventis Latvija SIA, 21.01.2020.
- “Ecalta (anidulafungin) – skaidrojums attiecībā uz Ecalta 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (anidulafungin): infūziju šķīdumu vairs nedrīkst sasaldēt” – Pfizer Luxembourg, 23.01.2020.
- “Increlex (mekasermins): labdabīgas vai ļaundabīgas neoplāzijas risks” – Ipsen Pharma, 02.12.2019.
- “BLINCYTO® (blinatumomabs) – skaidrojums attiecībā uz premedikāciju ar deksametazonu pediatriem pacientiem” – Amgen Switzerland AG, 26.11.2019.

Farmakovigilances terminu un definīciju vārdnīca

Kopsavilkums

Zāļu valsts aģentūras un Valsts valodas centra ekspertu kopdarba rezultātā izveidota Farmakovigilances terminu un definīciju angļu–latviešu vārdnīca.

Šī vārdnīca ikvienam veselības aprūpes speciālistam ir pieejama Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnes sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles > Farmakovigilance > Farmakovigilances termini”.

Šī tiešsaistē lietojamā vārdnīca ietver farmakovigilances terminus angļu valodā un to latviskojumus, kā arī terminu definīcijas angļu valodā un to tulkojumus latviešu valodā. Vārdnīcai paredzams plašs lietojums.

Tā būs labs palīgs ārstiem un citiem veselības aprūpē iesaistītiem, jo speciālā medicīnas literatūrā bieži atrodami farmakovigilances jēdzieni, kuru skaidrojums ir pieejams šai vārdnīcā.

Farmakovigilances terminu un definīciju angļu–latviešu vārdnīca izveidota, latviskojot terminus un definīcijas, kas iekļautas Labas farmakovigilances rep akse vadlīniju 1. pielikumā “Definīcijas” 4. redakcijā (*GVP Annex I – Definitions, rev. 4*), labas farmakovigilances prakses vadlīnijas (*Good pharmacovigilance practices*) ir standartu kopums, kuru mērķis ir nodrošināt farmakovigilances veikšanu Eiropas Savienībā (ES). Labas farmakovigilances prakses vadlīnijas attiecas uz zāļu reģistrācijas apliecību ipašniekiem, Eiropas Zāļu aģentūru un ES dalībvalstu zāļu aprites uzraudzības iestādēm.

Jauni brīdinājumi zāļu aprakstos

PRAC** ieteikumi par signāliem:
2019. gada 3.oktobris – 2020. gada 9.jūlijs
Pievienojamais teksts pasvītrots, bet
dzēšamais pārsvītrots

Durvalumabs – miastēnija (myasthenia gravis)

Zāļu apraksts

4.2. Devas un lietošanas veids

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Izmaiņas IMFINZI lietošanā	Kortikosteroīdu terapija, ja vien nav norādīts citādi
Citas imūnsistēmas mediētas blakusparādības	3. pakāpe	Deva jāatliek	Apsvērt sākotnējo devu no 1 mg/kg/dienā līdz 4 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
	4. pakāpe	Pilnībā jāpārtrauc ^d	

d) Ja miastēnijas gadījumā ir muskuļu vājuma vai elpošanas mazspējas pazīmes, IMFINZI lietošana ir pilnībā jāpārtrauc.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Citas imūnsistēmas mediētas blakusparādības
Ņemot vērā IMFINZI darbības mehānismu, var rasties citas iespējamās imūnsistēmas mediētas blakusparādības. Mazāk nekā 1 % pacientu, kuri saņēma IMFINZI kā vienīgo līdzekli klīniskajos pētījumos (n=1889), radās šādas imūnsistēmas mediētas blakusparādības: miastēnija, miokardīts, miozīts, polimiozīts. Jāuzrauga, vai pacientiem nerodas simptomi, un tie jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nervu sistēmas traucējumi

Reti: miastēnija

Litijis – zāļu izraisīta lihenoida reakcija

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ādas un zemādas audu bojājumi
Biežums nav zināms: zāļu izraisīta lihenoida reakcija

**Dzelzs saharoze; dzelzs
karboksimaltoze; dzelzs
izomaltozīds; dzelzs dekstrāns;
nātrija dzelzs glikonāts – koronāro
artēriju spazmas**

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Paaugstinātas jutības reakcijas
Parenterāli ievadīti dzelzs preparāti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp smagas pakāpes un potenciāli letālas anafilaktiskas/anafilaktoidas reakcijas. Ir saņemti arī ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām pēc iepriekš bez komplikācijām parenterāli lietotām komplekso dzelzs preparātu devām. Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kas progresējušas līdz Kounis sindromam (akūtām alerģiskām koronāro artēriju spazmām, kas var izraisīt miokarda infarktu; skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Sirds funkcijas traucējumi

Biežums nav zināms: Kounis sindroms

Abiraterons – mijiedarbība ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, kas izraisa hipoglikēmiju

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperglikēmija
Glikokortikoīdu lietošana var veicināt hiperglikēmiju, tādēļ pacientiem ar cukura diabētu bieži jānosaka cukura līmenis asinīs. Hipoglikēmija

Ir ziņots par hipoglikēmijas gadījumiem, kad ZYTIGA lietoja pacientiem ar iepriekš esošu cukura diabētu, kuri saņēma arī pioglitazonu vai repaglinīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu), tādēļ pacientiem ar cukura diabētu bieži jānosaka cukura līmenis asinīs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar citām zālēm
Iespējama ietekme uz citu zāļu iedarbību

Ar veselām pētāmajām personām veiktā pētījumā par CYP2C8 saistību ar zāļu mijiedarbību ir novērots, ka pēc pioglitazona lietošanas vienlaikus ar vienu 1000 mg lielu abiraterona acetāta devu pioglitazona AUC palielinājās par 46 %, un pioglitazona aktīvo metabolītu M-III un M-IV AUC palielinājās par 10 %. Lai gan šie rezultāti liecina par to, ka pēc ZYTIGA lietošanas kombinācijā ar zālēm, kuru eliminācija galvenokārt ir saistīta ar CYP2C8, klīniski nozīmīga iedarbības intensitātes palielināšanās nav paredzama. Lietojot vienlaicīgi, pacientiem jākontrolē toksicitātes pazīmes saistībā ar CYP2C8 substrātu ar šauru terapeitisko indeksu. Piemēri zālēm, kuras metabolizē CYP2C8, ietver pioglitazonu un repaglinīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Golimumabs – iekaisīgā miopātija

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās

Imūnā kontrolpunkta inhibitori: atezolizumabs; cemiplimabs; durvalumabs – tuberkuloze

IMFINZI (durvalumabs)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnsistēmas mediēts pneimonīts

[..]

Ja ir aizdomas, ka pacientam ir pneimonīts, Aizdomas par pneimonītu nepieciešams radiogrāfisks attēldiagnostikas izmeklējums un ir jāapstiprina ar radiogrāfisku attēldiagnostikas izmeklējumu, jāizslēdz citi ar infekcijām un slimībām saistītie cēloņi, un ir nepieciešama 4.2. apakšpunktā ieteiktā ārstēšana.

LIBTAYO (cemiplimabs)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības

[...]

Ja ir aizdomas par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, pacienti jānovērtē, lai apstiprinātu ar imūno sistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību un izslēgtu citus iespējamus cēloņus, tostarp infekciju. [...]

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

[...] Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi cēloņi, kas nav ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts.

TECENTRIQ (atezolizumabs)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

[...] Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi cēloņi, kas nav ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts.

Nivolumabs – hemofagocītiska limfohistiocitoze

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietojot nivolumabu monoterapijā un lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Jāievēro piesardzība, lietojot nivolumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ipilimumabu. Ja ir apstiprināta HLH, ir jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana un jāuzsāk HLH ārstēšana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nivolumaba monoterapijas nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

hemofagocītiska limfohistiocitoze (biežums “nav zināmi”)

Nevēlamās blakusparādības ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

hemofagocītiska limfohistiocitoze (biežums “nav zināmi”)

Paroksetīns – mikroskopisks kolīts

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Biežums “nav zināmi”: mikroskopisks kolīts

Tiazīds, tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi un kombinācijas – dzīslenes izsvīdums

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfonamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Hidrohlortiazīdu, hlortalidonu un indapamīdu saturošām zālēm:

Acu bojājumi: dzīslenes izsvīdums (biežums nav zināms)

Bendroflumetiazīdu, cikletanīnu, klopamīdu, ciklopentiazīdu, hidroflumetiazīdu, metipamīdu, metolazonu, ksipamīdu saturošām zālēm (par dzīslenes izvīdumu vēl nav ziņots, bet to uzskata par zāļu klases efektu):

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts.

Ir ziņots par dzīslenes izvīduma gadījumiem ar redzes lauka defektu pēc tiazīda un tiazīdam līdzīgu diurētisko līdzekļu lietošanas.

Andeksanets alfa — kļūdaini Xa antifaktora aktivitātes līmeņa rezultāti analizēs

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošanas ierobežojumi

Lai gan ārkārtas situācijās arvien biežāk iesaka noteikt anti-FXa aktivitāti, nav pieejami ieteikumi par koriģētu andeksaneta alfa devu. Tāpēc Ārstēšanas uzraudzībai pārsvarā jāizmanto klīniskie rādītāji, kas liecina par atbilstošu atbildes reakciju (t.i., hemostāzes nodrošināšana), efektivitātes trūkumu (t.i., atkārtota asiņošana) un nevēlamām blakusparādībām (t.i., trombemboliski notikumi). Andeksaneta alfa terapijas uzraudzību nevajadzētu balstīt uz anti-FXa aktivitāti. Komerciālās anti-FXa aktivitātes analīzes nav piemērotas anti-FXa aktivitātes mērīšanai pēc andeksaneta alfa lietošanas, jo šo analīžu rezultāti uzrāda kļūdaini paaugstinātu anti-FXa aktivitātes līmeni, kas liek pārāk zemu novērtēt andeksaneta alfa nodrošināto neitralizējošo aktivitāti.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakodinamiskā iedarbība

Andeksaneta alfa iedarbību iespējams novērtēt, nosakot farmakodinamiskos marķierus, to skaitā anti-FXa aktivitāti un pieejamā FXa inhibitora brīvo frakciju, kā arī trombīna veidošanās atjaunošanos.

Anti-FXa aktivitāte vāji korelē ar klīnisko efektivitāti un drošumu, tāpēc to nevar izmantot kā devas izvēles faktoru (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Komerciālās anti-FXa aktivitātes analīzes nav piemērotas anti-FXa aktivitātes mērīšanai pēc andeksaneta alfa lietošanas. Tā kā andeksanets alfa atgriezeniski saistās pie FXa inhibitora, šajās analīzēs pašlaik izmantotā augstā paraugu atšķaidīšanas pakāpe izraisa inhibitora atdalīšanos no andeksaneta alfa, kas rada kļūdaini paaugstinātas anti-FXa aktivitātes līmeņa vērtības un tāpēc liek pārāk zemu novērtēt andeksaneta alfa nodrošināto neitralizējošo aktivitāti.

Prospektīvos, randomizētos, placebo kontrolētos devas noteikšanas pētījumos ar modificētām analīzēm, kas nav komerciāli pieejamas, veselām

personām tika noteikta andeksaneta alfa deva un devas lietošanas shēma, kas nepieciešama anti-FXa aktivitātes neitralizācijai un trombīna veidošanās atjaunošanai, lietojot FXa inhibitorus (apiksabānu vai rivaroksabānu).

Ibuprofēns, ketoprofēns un fiksētas devas kombinācijas sistēmiskai lietošanai – nopietna infekciju saasināšanās

Zāļu apraksts

4.2. Devas un lietošanas veids

Jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laiku, kas nepieciešama, lai atvieglotu simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana

[Zāļu nosaukums] var maskēt infekcijas simptomus, kas var aizkavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu un tāpēc var pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas ir novērots saistībā ar bakteriālu sadzīvē iegūtu pneimoniju un bakteriālām vējbaku komplikācijām. Kad [zāļu nosaukums] lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvēršas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai pasliktinās.

Idelalisibs — zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas ādas reakcijas Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze

Ziņots par Ir bijuši Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS), un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) gadījumi, gadījumiem ar letāliem iznākumiem, ja lietojot idelalisibu. Ziņots par SJS un TEN gadījumiem ar letāliem iznākumiem, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus. Ja pastāv aizdomas par SJS, vai TEN vai DRESS, idelalisiba lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacients atbilstoši jāārstē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

2. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības personām ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot idelalisibu

Blakusparādība	Visas smaguma pakāpes	≥ 3. smaguma pakāpe
Ādas un zemādas audu bojājumi		
<u>Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)****</u>	<u>Nav zināmi</u>	<u>Nav piemērojams</u>

**** Novērota pēcreģistrācijas datos.

Smagas ādas reakcijas Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Retos Dažos gadījumos novēroja SJS, un TEN un DRESS, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus (bendamustīns, rituksimabs, allopurinols, un amoksicilīns un sulfametoksazols/trimetoprimis).

Insulīns – ādas amiloidoze

Zāļu apraksts

4.2. Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids

[Zāļu nosaukums] ievada subkutāni, injicējot vēdera priekšējā sienā, augšstilbā, augšdelmā, deltveida vai sēžas muskuļa apvidū. Injekcijas vietas viena anatomiskā apvidus robežās vienmēr jāmaina, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem jānorāda, ka injekcijas vietas ir pastāvīgi jāmaina, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes attīstības risku. Ja insulīnu ievada vietās ar šādām reakcijām, pastāv potenciāls aizkavētas insulīna uzsūkšanās un pasliktinātas glikēmiskās kontroles risks. Ziņots, ka, pēkšņi mainot injekcijas vietu uz neskartu ķermeņa apvidu, rodas hipoglikēmija. Pēc injekcijas vietas maiņas ieteicams kontrolēt glikozes līmeni asinīs un var būt jāapsver pret diabēta zāļu devas pielāgošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums “nav zināmi”: ādas amiloidoze

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Lipodistrofija Ādas un zemādas audu bojājumi

Injekcijas vietā var rasties lipodistrofija un ādas amiloidoze un aizkavēt lokālo insulīna uzsūkšanos. Pastāvīgi mainot injekcijas vietu noteiktā injicēšanas apvidū, var samazināt vai novērst šādu reakciju rašanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Baricitinibs – divertikulīts

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Divertikulīts

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda avotos ziņots par divertikulīta un gastrointestinālas perforācijas gadījumiem. Baricitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar divertikulozi un it īpaši pacientiem, kuri ilgstoši vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar zālēm, kas saistītas ar paaugstinātu divertikulīta risku: nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, kortikosteroīdiem un opioīdiem. Pacienti, kuriem parādās jaunas ar vēdera dobumu saistītas pazīmes un simptomi, nekavējoties ir jāizvērtē, lai varētu agrīni konstatēt divertikulītu vai gastrointestinālu perforāciju.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Biežums “retāk”: divertikulīts

Buprenorfīns; buprenorfīns, naloksons – zāļu savstarpējā mijiedarbība ar serotonērgiskām zālēm, kas izraisa serotonīna sindromu

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Serotonīna sindroms

Lietojot [zāļu nosaukums] vienlaicīgi ar citiem serotonērgiskiem līdzekļiem, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, var rasties serotonīna sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaicīgi ar citiem serotonērgiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvu nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

[Zāļu nosaukums] jālieto piesardzīgi kopā ar:

- serotonergiskām zālēm, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, jo palielinās serotonīna sindroma risks, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hormonu aizstājterapija (HAT) – jauna informācija par zināmu krūts vēža risku

Ierosinātie grozījumi tikai estrogēnu saturošu un kombinētu estrogēnu un progestagēnu saturošu HAT līdzekļu pamata zāļu aprakstā

HAT līdzekļu pamata zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krūts vēzis

Vispārējie pierādījumi liecina par uzrāda paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles un, iespējams, arī vai tikai estrogēnu saturošo HAT, un risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

Kombinēta estrogēna-progestagēna terapija

- Randomizētā, ar placebo kontrolētā – (Sieviešu veselības iniciatīvas (*Women's Health Initiative – WHI*) pētījumā un prospektīvu epidemioloģisku pētījumu metaanalīzē konstatēts, ka sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu-progestagēnu HAT, ir paaugstināts krūts vēža risks, kas izpaužas pēc apmēram 3 (1–4) gadiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildu risks kļūst acīmredzams vairāku gadu ilgas lietošanas gadījumā, bet tas pazeminās līdz sākotnējam līmenim dažu (ilgākais piecu) gadu laikā. Rezultāti no lielas metaanalīzes uzrāda, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazinās, un laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu sākotnējo riska līmeni, ir atkarīgs no iepriekšējās HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tika lietota ilgāk nekā 5 gadus, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Krūts vēža risks

- Palielināts. Jebkurš palielināts risks, ārstējot tikai ar estrogēnu, ir ievērojami zemāks nekā estrogēnu un progestagēnu kombinācijas lietotājam.

- Sniegts absolūtā riska aprēķins, kas balstīts uz Sniegti lielākā randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma (*WHI* pētījuma) un lielākās lielākā epidemioloģiskā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzes rezultātiem (*MWS*) rezultāti. Miljons – sievietes Lielākā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzes – Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecuma Vecums HAT sākumā diapazons (gadi)	Papildu gadījumi Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 5 gadu laikā (50– 54 g. v.)*	Riska attiecība un 95-%TI#	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 5 gadiem gadu laikā (95-%TI)
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50–65	9–12 13,3	1,2	1–2 (0–3) 2,7
Kombinētā estrogēna-progestagēna terapija			
50–65	9–12 13,3	1,7 1,6	6 (5–7) 8,0

* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem **Anglijā 2015. gadā** attīstītajās valstīs

sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vispārējā riska attiecība. Riska attiecība nav nemainīga, bet palielinās, pieaugot lietošanas ilgumam. Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 10 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecums HAT sākumā (gadi)	Papildu gadījumi Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 10 gadu laikā (50–59 g. v.) *	Riska attiecība	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 10 gadiem
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50	26,6	1,3	6,9-7,1
Kombinētā estrogēna-progestagēna terapija			
50	26,6	1,8	20,8

* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

Ierosinātie ZA un LI grozījumi HAT līdzekļiem, kas ir vagināli ievadāmi estrogēni, kuru sistēmiskā iedarbība saglabājas pēcmenopauzes diapazonā

HAT pamata zāļu apraksts. Pielikums

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā Krūts vēzis

Epidemioloģiskie pierādījumi no lielas metaanalīzes liecina, ka sievietēm, kurām iepriekš nav bijis krūts vēzis, vagināli ievadāmi mazas devas estrogēna līdzekļi krūts vēža risku nepaaugstina. Nav zināms, vai vagināli ievadāmi mazas devas estrogēna līdzekļi veicina krūts vēža atkārtosanos. Kopumā pierādījumi liecina par paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kas lieto kombinēto estrogēnu-progestagēnu un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošo sistēmisko HAT, un tas ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma. Palielinātais risks izpaužas dažu gadu lietošanas laikā, bet atgriežas sākotnējā līmenī dažu (ne vairāk kā piecu) gadu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Ierosinātie grozījumi Duavive (konjugēti estrogēni/bazedoksifēns) zāļu aprakstā

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krūts vēzis

Vispārējie pierādījumi liecina uzrāda, ka iespējamā krūts vēža riska paaugstināšanās sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu monoterapijā HAT, ir atkarīga no terapijas HAT lietošanas ilguma.

Novērojuma pētījumos galvenokārt ziņots par mazliet paaugstinātu krūts vēža diagnozes risku estrogēna monoterapijas lietotājām, kas ir ievērojami mazāks nekā estrogēnu-progestagēna kombināciju lietotājām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildu risks klūst redzams vairāku gadu ilgas lietošanas gadījumā, bet tas pazeminās līdz sākotnējam līmenim dažu (ilgākais piecu) gadu laikā. Rezultāti no lielas metaanalīzes uzrāda, ka pēc terapijas pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazinās, un laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu sākotnējo riska līmeni, ir atkarīgs no iepriekšējās HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tika lietota ilgāk nekā 5 gadus, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Krūts vēža risks

Ar estrogēnu lietošanu monoterapijā saistīts krūts vēža risks ir pētīts vairākos pētījumos. ~~Jebkura~~ Estrogēna monoterapijas lietotāju riska paaugstināšanās ir ievērojami mazāka nekā estrogēnu-progestagēna kombinācijas lietotājām. Riska pakāpe ir atkarīga no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šeit sniegts absolūtā riska aprēķins, kas balstīts uz Šeit sniegti lielākā randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) un lielākā lielākās prospektīvu epidemioloģiskā epidemioloģisko pētījumu ~~at~~ (WHI) rezultāti metaanalīzes rezultātiem.

ASV WHI estrogēna monoterapijas (ET) grupa — krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gados	Riska attiecība un 95 %TI	Papildu gadījumi uz 1000 ET lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI)
Tikai KE estrogēns			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kas neuzrādīja krūts vēža riska paaugstināšanos

Aprēķinātais sagaidāmais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem **sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)**

Vecuma Vecums HAT sākumā diapazons (gadi)	Papildu gadījumi Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušajām sievietēm 5 gados (50– 54 g. v.)*	Riska attiecība#	Papildu gadījumi uz 1000 HAT ET lietotājām pēc 5 gadiem gados (95-%TI)
		Tikai estradiols Tikai estrogēns	
50–65	9–12 13,3	1,2	1–2 (0–3) 2,7

* Ņemot vērā atskaites līmeni attīstītajās valstīs **Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27**

Piezīme: tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

Vispārējā riska attiecība. Riska attiecība nav nemainīga, bet palielinās, pieaugot lietošanas ilgumam.

Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 10 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecums Vecums HAT sākumā (gadi)	Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 10 gados (50– 59 g. v.)*	Riska attiecība	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 10 gadiem
		Tikai estrogēns	
50	26,6	1,3	7,1

* **Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27.**

Piezīme: tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

Mirtazapīns – amnēzija

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību tabula – nervu sistēmas traucējumi

Biežums “bieži”: amnēzija*

* Vairumā gadījumu pacienti atveseļojas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Mirtazapīns — zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar <mirtazapīna> terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bulozu dermatītu un daudzfomu eritēmu, kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas.

Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, <mirtazapīna> lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ja pacientam ir radusies kāda no šīm reakcijām, lietojot <mirtazapīnu>, tad šim pacientam vairs nekad nedrīkst atsākt <mirtazapīna> lietošanu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Saistībā ar <mirtazapīna> terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bulozu dermatītu un daudzfomu eritēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību tabula – ādas un zemādas audu bojājumi

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Biežums: nav zināmi

Sertralīns – mikroskopisks kolīts

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Biežums "nav zināmi": mikroskopisks kolīts

Dezogestrels – nomākta laktācija

Zāļu apraksts

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, <zāļu nosaukums>, šķiet, neietekmē krūts piena veidošanos vai tā kvalitāti (proteīnu, laktozes vai tauku koncentrācijas). Tomēr retos gadījumos pēcreģistrācijas periodā ziņots par samazinātu krūts piena veidošanos, lietojot <zāļu nosaukums>. Neliels daudzums etonogestrela izdalās krūts pienā. Rezultātā bērns var saņemt 0,01–0,05 mikrogramus etonogestrela uz kilogramu ķermeņa masas dienā (pieņemot, ka bērns uzņem pienu 150 ml/kg dienā). Tāpat kā citas tikai progestogēnu saturošas tabletes, <zāļu nosaukums> var lietot krūts barošanas laikā.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Darbības mehānisms

<Zāļu nosaukums> ir tikai progestogēnu saturošas tabletes, kuras satur progestogēnu dezogestrelu. Tāpat kā citas tikai progestogēnu saturošas tabletes, <zāļu nosaukums> ir piemērotas lietošanai bērna barošanas laikā un sievietēm var lietot sievietes, kuras nevar vai nevēlas lietot estrogēnus.

Hormonu aizstājterapija (HAT): tibolons – jauna informācija par zināmu krūts vēža risku

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krūts vēzis

Pierādījumi attiecībā uz krūts vēža riska saistību ar tibolona lietošanu ir nepārliecinoši. Epidemioloģisko pētījumu metaanalīzē, iekļaujot 7 miljonus sieviešu pētījumu (Million Women Study – MWS), atklāta nozīmīga krūts vēža riska palielināšanās saistībā ar 2,5 mg devas lietošanu. Risks kļuva redzams pēc vairāku 3 gadu lietošanas un palielinājās līdz ar terapijas ilguma pagarināšanos; skatīt 4.8. apakšpunktu. Šie rezultāti netika apstiprināti pētījumā, kas izmantoja Ķīmenes ārstu pētījumu datubāzi. Pēc terapijas pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazināsies, un laiks, kas nepieciešams sākotnējā riska līmeņa sasniegšanai, ir atkarīgs no iepriekšējā HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tika lietota ilgāk nekā 5 gadus, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

Nav pieejami dati par riska saglabāšanos pēc tibolona terapijas pārtraukšanas, taču nevar izslēgt līdzīgu tendenci.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Krūts vēža risks

• Palielināts ~~krūts vēža~~ risks, ārstējot tikai ar estrogēnu un tibolona terapiju, ir zemāks nekā estrogēnu-progestagēnu kombinācijas lietotājiem.

Makrogolu saturošas zāles (visas molekulmasas un kombinācijas) zarnu attīrīšanai – išēmisks kolīts

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Išēmisks kolīts

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par išēmiska kolīta gadījumiem, tostarp smagiem gadījumiem, pacientiem, kuri lietoja makrogolu zarnu attīrīšanai. Makrogols jālieto piesardzīgi pacientiem ar zināmiem išēmiska kolīta riska faktoriem vai tad, ja to lieto vienlaicīgi ar stimulējošiem caurejas līdzekļiem (piemēram, bisakodilu vai nātrija pikosulfātu). Pacientiem, kuriem ir pēkšņas sāpes vēderā, rektāla asiņošana vai citi išēmiska kolīta simptomi, jāveic tūlītēja izvērtēšana.

Lisdeksamfetamīns – QT intervāla pagarinājums un sirds aritmija

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamas kardiovaskulārās blakusparādības

Hipertensija un citi kardiovaskulārie traucējumi

Ir pierādīts, ka dažiem pacientiem lisdeksamfetamīns pagarina QTc intervālu. Šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kurus ārstē ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem, kuriem ir jau esošas būtiskas sirds slimības vai elektrolītu līdzsvara traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Sirds funkcijas traucējumi

QTc intervāla pagarināšanās; Biežums nav zināms

Audzēja nekrozes faktora alfa inhibitori: adalimumabs; certolizumaba pegols; etanercepts; golimumabs; infliksimabs – Kapoši sarkoma

Zāļu apraksta kopsavilkums

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Labdabīgas, ļaundabīgas un neprecizētas neoplazmas (ieskaitot cistas un polipus)

Biežums nav zināms: Kapoši sarkoma

Izmaiņas zāļu aprakstā – jauna drošuma informācija pēc PSUSA (*Periodic Safety Update Reports Single Assessment*) procedūras zālēm (2019. gada decembris - 2020. gada jūnijs). Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (pievienojamais teksts ir pasvītrots, bet dzēšamais pārsvītrots)

Etinilestradiols / levonorgestrels

Zāļu apraksts

4.3. apakšpunkts

Kontrindikācija jāpievieno/jāpārskata šādi: <Piešķirtais nosaukums> lietošana ir kontrindicēta vienlaicīgi ar zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, un dasabuvīru, ~~un~~ glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. apakšpunkts

ALAT paaugstināšanās

Klīnisko pētījumu laikā C hepatīta vīrusa (HCV) pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavirīna, transamināzes (ALAT) paaugstināšanās vairāk nekā 5 reizes virs augšējās normas robežas ievērojami biežāk tika novērota sievietēm, kuras lieto etinilestradiolu saturošas zāles, tādas kā kombinētie perorālie kontraceptīvie līdzekļi (KPKL). ALAT paaugstināšanās novērota arī, lietojot HCV pretvīrusu zāles, kas satur glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Eksogēnie estrogēni var izraisīt vai saasināt iedzimtas un iegūtas angioedēmas simptomus.

4.5. apakšpunkts

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavirīna, glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru var palielināt ALAT paaugstināšanās risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Jobitridols

Zāļu apraksts

4.3. apakšpunkts

Smaga tūlītēja vai aizkavēta ādas reakcija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) uz jobitridola injekciju anamnēzē; 4.8. apakšpunkts Smagas ādas nevēlamās blakusparādības Pacientiem, kuriem tika ievadīts jobitridols, tika ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SCARs), piemēram, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SDzS), toksisko epidermālo nekrolīzi (Laiela sindroms vai TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var apdraudēt dzīvību (skatīt 4.8. apakšpunktu “Nevēlamās blakusparādības”). Uzskatīt ārstēšanu, pacienti ir jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas smagas ādas reakcijas. Jobitridola lietošana jāpārtrauc nekavējoties, ja rodas aizdomas par smagu paaugstinātas jutības reakciju. Ja, lietojot jobitridolu, pacientam rodas smaga ādas nevēlamā blakusparādība, šim pacientam nedrīkst ievadīt jobitridolu atkārtoti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Levometadons

1. Opioīdu toksicitāte zīdaiņiem, kurus baro ar krūts pienu

Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts “Barošana ar krūti” Levometadons nelielā daudzumā izdalās krūts pienā.

Attiecībā uz levometadonu lēmumā par ieteikumu barot bērnu ar krūti jāņem vērā klīniskā speciālista padoms un jāapsver, vai sieviete lieto stabilu levometadona uzturošo devu un vai ilgstoši lieto jebkādas neatļautas vielas. Ja tiek apsvērtā barošana ar krūti, levometadona devai jābūt pēc iespējas mazākai. Zāļu parakstītājiem vajadzētu ieteikt ar krūti barojošām sievietēm uzraudzīt, vai zīdāinim neparādās sedāciju un elpošanas grūtības un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, tiklīdz tas notiek. Lai gan levometadona daudzums, kas izdalās mātes pienā, ir nepietiekams, lai pilnīgi nomāktu atcelšanas simptomus ar krūti barotiem zīdaiņiem, tas var mazināt jaundzimušo atcelšanas sindroma smagumu. Ja ir nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti, tas jādara pakāpeniski, jo pēkšņa atšķiršana no krūts zīdāinim var pastiprināt atcelšanas simptomus.

2. Virsnieru mazspēja

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Virsnieru mazspēja

Opioīdi var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kam nepieciešama uzraudzība un glikokortikoīdu aizstājterapija. Virsnieru mazspējas simptomi var ietvert sliktu dūšu, vemšanu, ēstgribas zudumu, nogurumu, vājumu, reiboni vai pazeminātu asinsspiedienu.

3. Pazemināts dzimumhormonu līmenis

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Pazemināts dzimumhormonu līmenis un paaugstināts prolaktīna līmenis

Ilgstoša opioīdu lietošana var būt saistīta ar pazeminātu dzimumhormonu līmeni un paaugstinātu prolaktīna līmeni. Simptomi ietver pazeminātu dzimumtieksmi, impotenci vai amenoreju.

4. Mijiedarbība ar serotonīnerģiskām zālēm

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

Serotonīnerģiskas zāles

Serotonīnerģiskais sindroms var rasties, vienlaicīgi lietojot metadonu (levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums) ar petidīnu, monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem un tādiem serotonīna līdzekļiem kā selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) un tricikliskie antidepresanti (TCA). Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, neiromuskulārus traucējumus un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

5. Hipoglikēmija

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Hipoglikēmija

Hipoglikēmija novērota saistībā ar metadona (levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums) pārdozēšanu vai devas palielināšanu. Devas palielināšanas laikā ieteicama regulāra cukura līmeņa asinīs kontrole (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Metadons

1. Opioīdu toksicitāte zīdaiņiem, kuri to uzņem ar mātes pienu

Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts. Barošana ar krūti

Metadons nelielos daudzumos izdalās mātes pienā. Pieņemot lēmumu par barošanas ar krūti ieteikšanu, jāņem vērā klīniskā speciālista padoms un jāapsver, vai sieviete lieto stabilu uzturošo metadona devu un vai viņa turpina lietot neatļautas vielas. Ja apsver barošanu ar krūti, metadona devai jābūt pēc iespējas mazākai. Zāļu parakstītājiem jāiesaka ar krūti barojošām mātēm uzraudzīt, vai zīdāinim neparādās sedācija un elpošanas grūtības un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, tiklīdz tas notiek. Lai gan metadona daudzums, kas izdalās mātes pienā, ir nepietiekams, lai pilnīgi nomāktu atcelšanas simptomus ar krūti barotiem zīdaiņiem, tas var mazināt jaundzimušā atcelšanas sindroma smagumu.

Ja nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti, tas jādara pakāpeniski, jo pēkšņa zīdīšanas pārtraukšana var pastiprināt atcelšanas simptomus zīdaiņiem.

2. Virsnieru mazspēja

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Virsnieru mazspēja

Opioīdie pretsāpju līdzekļi var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kam nepieciešama uzraudzība un glikokortikoidu aizstājterapija. Virsnieru mazspējas simptomi var ietvert sliktu dušu, vemšanu, ēstgribas zudumu, nogurumu, vājumu, reiboni vai pazeminātu asinsspiedienu.

3. Pazemināts dzimumhormonu līmenis

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Pazemināts dzimumhormonu līmenis un

paaugstināts prolaktīna līmenis

Opioīdu pretsāpju līdzekļu ilgstoša lietošana var būt saistīta ar pazeminātu dzimumhormonu līmeni un paaugstinātu prolaktīna līmeni. Simptomi ietver samazinātu libido, impotenci vai amenoreju.

4. Mijiedarbības ar serotonīnerģiskām zālēm

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

Serotonīnerģiskās zāles

Serotonīnerģiskais sindroms var rasties, vienlaicīgi lietojot metadonu ar petidīnu, monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoriem un serotonīna līdzekļiem, piemēram, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna/norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI) un triciklisko antidepresantu (TCA). Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, nervu un muskuļu traucējumus un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

5. Hipoglikēmija

Saistībā ar metadona pārdozēšanu vai devas palielināšanu tika novērota hipoglikēmija. Palielinot devu, ir ieteicams regulāri kontrolēt cukura līmeni asinīs (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Moksifloksacīns (sistēmiskai lietošanai)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Nopietnas bullozas ādas reakcijas

Lietojot moksifloksacīnu, ir aprakstītas bullozas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermas nekrolīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas ādas un/vai gļotādu reakcija, pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, pirms turpināt terapiju.

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar moksifloksacīna lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions* - SCARs), tostarp toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN: pazīstams arī kā Laiela sindroms), Stīvensa Džonsona sindroma (SJS) un akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) gadījumiem, kas var būt dzīvībai bīstami vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zāļu izrakstīšanas laikā pacienti jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un pacienti rūpīgi jānovēro. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc moksifloksacīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšana. Ja pacientam, lietojot moksifloksacīnu, attīstās nopietna blakusparādība, piemēram, SJS, TEN vai AGEp, šim pacientam nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu ar moksifloksacīnu.

Folkodīns

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāpievieno šādi:

Pacientiem, kuri ārstēti ar <zāļu nosaukums>, ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR), ieskaitot akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla, ļoti iespējams pirmajā nedēļā. Pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jākontrolē, vai nav ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas norāda uz šīm reakcijām, <zāļu nosaukums> lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Tolperizons

Zāļu apraksts

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi galvenokārt ir miegainība, kuņģa - zarnu trakta simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes pakrūtē), tahikardija, hipertensija, bradikinēzija un reibonis. Smagos gadījumos ir ziņots par krampjiem, elpošanas nomākumu, apnoju un komu.

Tolperizonam nav specifiska antidota, tāpēc ieteicama simptomātiska ārstēšana.

Ibuprofēns/pseidoefedrīns

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Išēmiska redzes nerva neiropātija

Lietojot pseidoefedrīnu, ir ziņots par išēmiskas redzes nerva neiropātijas gadījumiem. Pseidoefedrīna lietošana ir jāpārtrauc, ja pēkšņi rodas redzes zudums vai samazinās redzes asums, piemēram, rodas skotomas.

Brivudīns

Zāļu apraksts

4.3. Kontrindikācijas

Ķīmijterapija ar fluorpirimidīniem vērā ārstēšanai

PremovirBrivudīns nedrīkst lietot ir kontrindicēts ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. sadaļā uzskaitītajām palīgvielām.

Ķīmijterapijas pacientiem vērā ārstēšanai Lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) kuri saņem ķīmijterapiju vērā ārstēšanai it īpaši, ja tos ārstē ar zālēm, kas satur 5-fluoruracilu (5-FU), ieskaitot arī tā lokālās zāļu formas, tā priekšzāles (piemēram, kapecitabīnu, floksuridīns, tegafūru) un kombinētas zāles, kas satur šīs aktīvās vielas vai citus 5-fluorpirimidīnus (skatīt arī 4.3. apakšpunktu Pacienti ar novājinātu imunitāti, 4.4., 4.5. un 4.58. apakšpunktu).

Pacienti, kas saņem pretsēnīšu ārstēšanu Pretsēnīšu terapija ar flucitozīnu Premovir lietošana ir kontrindicētaBrivudīns ir kontrindicēts pacientiem, kuri saņem kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu, jo tās ir 5-fluoruracila (5-FU) priekšzāles (skatīt arī 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Brivudīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-FU utt.) mijiedarbība ir potenciāli letāla (skatīt 4.4., 4.5 un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar novājinātu imunitāti

Premovir lietošanaBrivudīns ir kontrindicēts pacientiem ar novājinātu imunitāti, piemēram, tiem, kuri saņem kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem ķīmijterapiju vērā ārstēšanai, vai pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvo terapiju.

Bērni

PremovirBrivudīna drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta, tādēļ tā lietošana nav indicēta.

Paaugstināta jutība

Brivudīnu nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Brivudīns Premovir ir kontraindicēts grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Premovir Brivudīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai un ar zālēm, kas satur 5-fluoruracilu (5-FU), ieskaitot arī tā lokālās zāļu formas vai, tā priekšzāles (piemēram, kapecitabīnu, floksuridīns, tegafūru) vai un kombinētas zāles, kas satur šīs aktīvās vielas un vai citus 5-fluorpirimidīnus (piemēram, skatīt arī 4.3., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Brivudīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu) nedrīkst lietot vienlaicīgi, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar 5-fluorpirimidīna zālēm jābūt vismaz 4 nedēļu starplaikam (5-fluoruracila priekšzāles).

Šāda brivudīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-FU, tegafūrs, flucitozīns utt.) mijiedarbība ir potenciāli letāla. Pēc šādas zāļu mijiedarbības ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Starp terapijas ar 5 brivudīnu beigām un terapijas ar fluorpirimidīniem (piemēram, kapecitabīnu, 5-FU, tegafūru, flucitozīnu utt.) uzsākšanu jābūt vismaz 4 nedēļu starplaikam pirms terapijas uzsākšanas nogaidīšanas periodam (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8. apakšpunktu).

Nejaušas brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem fluorpirimidīnus, visu zāļu lietošana jāpārtrauc, un jāveic efektīvi pasākumi, lai samazinātu fluorpirimidīna zāļu toksicitāti: tūlītēja hospitalizācija un visi pasākumi, lai novērstu sistēmiskas infekcijas un dehidratāciju.

Pēc iespējas ātrāk ir jāsazinās ar specializētiem toksikoloģijas centriem (ja ir pieejami), lai rastu piemērotu rīcību attiecībā uz fluorpirimidīna toksicitātes novēršanu (skatīt 4.3., 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Papildu piesardzības nolūkos pirms jebkādas ārstēšanas uzsākšanas ar 5-fluorpirimidīna zālēm pacientiem, kuri nesen saņēmuši Premovir, ir jāuzrauga DPD enzīma aktivitāte (skatīt arī 4.5. un 4.8. sadaļu).

Premovir Brivudīnu nelieto, ja jau ir pilnībā attīstījušās ādas reakcijas. Pacientiem ar hroniskām aknu slimībām, piemēram, hepatītu, Premovir brivudīns jālieto piesardzīgi. Pēc reģistrācijas dati liecina, ka ārstēšanas pagarināšana ilgāk par ieteiktajām 7 dienām palielina hepatīta attīstības risku (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Tā kā palīgvielu saraksts ietver arī laktozi, šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar šādiem retiem pārmantotiem traucējumiem: galaktozes nepanesamību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbības ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontraindikācija vienlaicīgai lietošanai ar 5-fluoruracilu (ieskaitot arī tā lokālus preparātus)

Ir ziņots par klīniski nozīmīgu (potenciāli letālu) mijiedarbību starp brivudīnu Premovir un tā priekštečiem, fluorpirimidīniem (piemēram, kapecitabīnu, 5-FU floksuridīns, tegafūru, vai citiem 5-fluorpirimidīniem, piemēram, flucitozīnu utt.) (skatīt arī 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Šī mijiedarbība, kas izraisa pastiprinātu fluorpirimidīnu toksicitāti, ir potenciāli letāla.

Brivudīns caur tā galveno metabolītu bromoviniluracilu (BVU) neatgriezeniski inhibē dihidropirimidīna dehidrogenāzi (DPD) – enzīmu, kas regulē gan dabisko nukleozīdu (piemēram, timidīnu), gan uz pirimidīna bāzes veidotu zāļu (fluorpirimidīnu), piemēram, kapecitabīna, vai 5-fluoruracila (5-FU) metabolismu.

Enzīma inhibīcija izraisa pārmērīgu iedarbību un pastiprinātu 5-FU fluorpirimidīnu toksicitāti.

Kliniskie pierādījumi liecina, ka veselīgiem pieaugušajiem, kas saņem Premovir brivudīna terapeitisko kursu (125 mg vienu reizi dienā 7 dienas), pilnīga DPD enzīma darbības funkcionālā atjaunošana notiek pēc 18 dienām pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Jebkurā gadījumā, Premovir brivudīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuri nesen ir saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai un ar zālēm, kas satur 5-fluoruracilu vai citus fluorpirimidīnus, piemēram, (5-FU), ieskaitot arī tā lokālās zāļu formas, tā priekšzāles (piemēram, kapecitabīnu, floksuridīnu un, tegafūru) vai un kombinētas zāles, kas satur šīs aktīvās vielas vai flucitozīnu citus fluorpirimidīnus (skatīt arī 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Brivudīnu Premovir nedrīkst lietot vienlaicīgi, un pacientiem, kuri nesen ir saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu (5-fluoruracila priekšzāles).

Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam pirms starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un terapijas uzsākšanu ar kapecitabīnu vai citām 5-fluorpirimidīna zālēm, ieskaitot flucitozīnu. Papildu piesardzības nolūkos pirms jebkādas ārstēšanas uzsākšanas ar 5-fluorpirimidīna zālēm pacientiem, kuri nesen ir saņēmuši Premovir, ir jāuzrauga DPD enzīma aktivitāte.

Nejaušas 5-FU un līdzīgu zāļu brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Premovir, abu zāļu nesen ir saņēmuši vai pašlaik saņem fluorpirimidīnus, visu zāļu lietošana jāpārtrauc un jāveic aktīvi efektīvi pasākumi, lai samazinātu 5-FU fluorpirimidīna zāļu toksicitāti: tūlītēja hospitalizācija Ieteicams pacientu nekavējoties hospitalizēt un uzsākt visi pasākumi, lai novērstu sistēmiskas infekcijas un dehidratāciju. Pēc iespējas ātrāk ir jāsaazinās ar specializētiem toksikoloģijas centriem (ja ir pieejami), lai rastu piemērotu rīcību attiecībā uz fluorpirimidīna toksicitātes novēršanu (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5-FU fluorpirimidīnu zāļu toksicitātes pazīmes ir slikta dūša, vemšana, caureja un, smagos gadījumos, stomatīts, mukozīts, toksiska epidermas nekrolīze, neitropēnija un kaulu smadzeņu nomākums.

Busulfāns

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

(...)

Vienlaicīgi lietojot busulfānu un deferaziroksu, novērota busulfāna iedarbības palielināšanās. Mijiedarbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Ieteicams regulāri kontrolēt busulfāna koncentrāciju plazmā un, ja nepieciešams, pielāgot busulfāna devu pacientiem, kuri pašlaik vai nesen tikuši ārstēti ar deferaziroksu.

Ropinirols

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Dopamīna agonistu atcelšanas sindroms
Lai pārtrauktu ārstēt pacientus, kuriem ir Parkinsona slimība, ropinirola deva ir jāsamazina pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pakāpeniski samazinot dopamīna agonistu, tai skaitā ropinirola, devu vai arī pārtraucot to lietošanu, var rasties ne motoras nevēlamas blakusparādības. Šādu blakusparādību simptomi, kas var būt smagi, ietver apātiju, trauksmi, depresiju, nespēku, svīšanu un sāpes. Pacients par to ir jāinformē pirms dopamīna agonista devas pakāpeniskas samazināšanas un pēc tam regulāri jānovēro. Pastāvīgu simptomu gadījumā ropinirola deva var būt uz laiku jāpalielina (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dopamīna agonistu atcelšanas sindroms (DAAS)

Dopamīna agonistu, arī ropinirola lietošanas gadījumā ziņots par DAAS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka lielāks DAAS risks var būt pacientiem ar impulsu kontroles traucējumiem un pacientiem, kas dopamīna agonistus saņem lielās dienas devās un/vai lielās kumulatīvās devās. Atcelšanas simptomi var būt apātija, trauksme, depresija, nogurums, svīšana un sāpes, un atbildes reakcijas iztrūkums pret levodopu. Pirms ropinirola devas pakāpeniskas samazināšanas un lietošanas pārtraukšanas pacients jāinformē par iespējamām atcelšanas simptomiem. Devas samazināšanas un zāļu lietošanas pārtraukšanas laikā pacients ir rūpīgi jānovēro. Smagu un/vai neizzūdošu atcelšanas simptomu gadījumā var apsvērt īslaicīgu ropinirola lietošanas atsākšanu mazākajā efektīvajā devā.

Deksamfetamīns

Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts

Dati par deksamfetamīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Kohortas pētījuma dati par kopumā aptuveni 5570 grūtniecēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī lietoja amfetamīnu, neliecina par paaugstinātu iedzimtu anomāliju risku. Citas kohortas pētījuma dati par aptuveni 3100 grūtniecēm, kuras pirmo 20 grūtniecības nedēļu laikā lietoja amfetamīnu, liecina par paaugstinātu preeklampsijas un priekšlaicīgu dzemdību risku.

Bērniem, kuru mātēm ir amfetamīna atkarība, ir novērots paaugstināts priekšlaicīgas dzimšanas un samazināts dzimšanas ķermeņa masas risks.

Turklāt šiem bērniem var attīstīties tādi abstinences simptomi kā disforija, ieskaitot pārmērīgu uzbudināmību un izteiktu nogurumu.

Hidrokortizons (sistēmiskai lietošanai)

Hipertrofiskā kardiomiopātija

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem pēc hidrokortizona ievadīšanas tika ziņots par hipertrofisko kardiomiopātiju, tāpēc ir jāveic piemērota diagnostiskā izvērtēšana un sirds funkcijas un struktūras novērošana.

Karbidopa / levodopa

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Ar levodopas/karbidopas intestinālo gelu ārstētiem pacientiem ziņots par polineuropātiju. Pirms ārstēšanas sākšanas un periodiski arī turpmāk jāizvērtē pacients attiecībā uz polineuropātijas anamnēzi vai pazīmēm un zināmajiem riska faktoriem.

Levosimendāns

Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts

Atjaunināt zāļu apraksta 4.6. apakšpunktu, lai pārskatītu esošo informāciju par barošanu ar krūti un ieteikumiem zāļu lietošanai barošanas ar krūti laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai levosimendāns izdalās mātes pienā. Pētījumos ar žurkām tika pierādīts, ka levosimendāns izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes, kuras saņem levosimendānu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Informācija, kas iegūta pēcreģistrācijas periodā par levosimendāna lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, norāda, ka levosimendāna aktīvie metabolīti OR-1896 un OR-1855 izdalās mātes pienā un tika konstatēti pienā vismaz 14 dienas pēc 24 stundu ilgas levosimendāna infūzijas sākuma.

Sievietes, kuras saņem levosimendānu, nedrīkst barot bērnu ar krūti, lai izvairītos no iespējamām kardiovaskulārām blakusparādībām zīdāinim.

6.6. apakšpunkts

Jāiekļauj paziņojums, lai informētu par opalescences un nogulšņu veidošanos, ja levosimendānu atšķaida līdz augstākajai koncentrācijai nekā maksimālā 0,05 mg/ml koncentrācija.

<Produkta nosaukums> 2,5 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst atšķaidīt augstākā koncentrācijā nekā 0,05 mg/ml, kā norādīts turpmāk, pretējā gadījumā var veidoties opalescence un nogulsnes.

Opijs

4.4. apakšpunkts

[...]

Pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar citiem narkotiskajiem līdzekļiem, sedatīvajiem līdzekļiem, tricikliskajiem antidepressantiem vai MAO inhibitoriem, jānozīmē samazinātas devas un jāievēro vislielākā piesardzība (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Perorāla antiagregantu terapija ar P2Y12 inhibitoriem

Vienlaicīgas P2Y12 inhibitora un morfīna lietošanas pirmajā dienā ir novērota samazināta P2Y12 inhibitora terapijas efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Augsta riska grupu pacientiem, piemēram, pacientiem ar epilepsiju un pacientiem ar aknu slimībām, jālieto, tikai ievērojot piesardzību.

[...]

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību.

4.5. apakšpunkts

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

[...]

Rifampicīns aknās inducē CYP3A4, tā pastiprinot morfīna, kodeīna un metadona metabolismu. Tas nozīmē, ka šo zāļu iedarbība vai nu mazinās, vai tiek neitralizēta.

Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuri ārstēti ar morfīnu, ir novērota perorālo P2Y12 inhibitoru antiagregantu terapijas iedarbības aizkavēšanās un intensitātes samazināšanās. Šī mijiedarbība var būt saistīta ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes samazināšanos, un to var izraisīt arī citi opioīdi. Klīniskā nozīme nav zināma, tomēr dati liecina, ka pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto morfīnu un P2Y12 inhibitoru, var samazināties P2Y12 inhibitoru efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuri nevar pārtraukt morfīna lietošanu un kuriem ātra P2Y12 inhibīcija ir kritiski svarīga, var apsvērt P2Y12 inhibitoru parenterālu ievadīšanu. Morfīna un prethipertensijas līdzekļu vienlaicīga lietošana var pastiprināt prethipertensijas līdzekļu un citu asinsspiedienu pazeminošo zāļu iedarbību.

Lenograstīms

4.4. apakšpunkts

Venozas un arteriālas trombembolijas notikumi

Donoriem, kuri ārstēti ar lenograstīmu, ziņots par venozas trombembolijas (piemēram, dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas) un arteriālas trombembolijas (piemēram, miokarda infarkta un cerebrovaskulāru notikumu) gadījumiem. Donoriem un pacientiem ar zināmiem trombozes riska faktoriem ieteicams veikt ciešu uzraudzību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Biežāk uzdotie jautājumi un informācija par zāļu starptautiska nepatentētā nosaukuma izrakstīšanu no 2020.gada 1.aprīļa – noderīga informācija ārstniecības personām un farmaceitiem, farmaceita asistentiem

Aicinām ārstniecības personas, farmaceitus un farmaceita asistentus iepazīties ar noderīgu informāciju par zāļu starptautiskā nepatentētā nosaukuma (SNN) izrakstīšanu un zāļu izsniegšanu no 2020. gada 1. aprīļa Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnes www.zva.gov.lv sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles”, kas veltīta SNN izrakstīšanai. Sadaļā publicētā informatīvā materiālā “Jautājumi un atbildes par SNN izrakstīšanu no 2020. gada 1. aprīļa” iekļauta svarīgākā informācija par jauno kompensējamo zāļu izrakstīšanas kārtību un atbildes arī uz ārstniecības personu un farmaceitu sūtītajiem biežāk uzdotajiem jautājumiem. Informatīvie materiāli ir tapuši, sadarbojoties Veselības ministrijai, Zāļu valsts aģentūrai, Nacionālajam veselības dienestam un Veselības inspekcijai.

Par jauno prasību SNN izrakstīšanai un zāļu izsniegšanai no šī gada 1. aprīļa:

Lai novērstu situāciju, ka iedzīvotāji pārmaksā par valsts kompensējamiem medikamentiem, **no šī gada 1. aprīļa, izrakstot A saraksta zāles kompensācijas sistēmas ietvaros, lietojams zāļu SNN un aptiekā pacientam izsniedzamas lētākās līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes zāles.** Šādu prasību paredz Ministru kabineta noteikumi par kompensējamo zāļu un medicīnisko ierīču apmaksas kārtību^[1], un tās mērķis ir nodrošināt racionālu zāļu lietošanu un pacientu līdzmaksājuma samazināšanu gadījumos, kad līdzvērtīgu terapeitisko efektivitāti ir iespējams panākt ar zemākas cenas zālēm.

Saskaņā ar jauno prasību ārstniecības persona uz īpašās receptes (rozā krāsā) attiecīgajai diagnozei paredzēto kompensējamo zāļu SNN lieto vismaz 70% gadījumu. Ņemot vērā, ka šīs pārmaiņas skar ievērojamu sabiedrības daļu, tiek īstenota arī plaša nacionāla mēroga informatīvā kampaņa - viena no apjomīgākajām, ko valsts pārvalde ir īstenojusi pēdējā laikā.

Noslēdzoties informatīvās kampaņas 1. posmam, veiktie sabiedrības informētības mērījumi liecina, ka **kopumā aptuveni 79% procenti Latvijas iedzīvotāju ir informēti par izmaiņām valsts kompensējamo medikamentu izrakstīšanas kārtībā. Savukārt starp iedzīvotājiem, kas regulāri iegādājas medikamentus sev vai saviem tuviniekiem un senioriem, informētības līmenis pārsniedz 90%.**

To, ka pāreja uz jauno sistēmu ir notikusi sekmīgi, apliecina arī aprīlī un maijā izrakstīto un aptiekās izsniegto kompensējamo medikamentu statistika – 88% recepšu bija minēts starptautiskais nepatentētais nosaukums jeb aktīvā viela (Nacionālā veselības dienesta dati). Turpretī martā tikai 16% izrakstīto un atprečoto kompensējamo zāļu recepšu lietots aktīvās vielas nosaukums.

[1]2020. gada 1. aprīlī stāties spēkā grozījumi Ministru kabineta 2006. gada 31. oktobra noteikumiem Nr. 899 “Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība”.

Ikvienam blakņu ziņojumam ir nozīmīga loma zāļu drošuma uzraudzībā

Pateicamies veselības aprūpes speciālistiem un ārstniecības iestādēm, kas sniegušas Aģentūrai vigilances ziņojumus!

Kopsavilkums

- Zāļu valsts aģentūra (ZVA) aicina ārstniecības personas un farmaceitus ziņot par visām novērotām iespējamām zāļu blaknēm, īpaši par būtiskām blaknēm, tostarp arī zāļu aprakstā norādītām.
- Tāpat svarīgi ziņot arī par zāļu blaknēm, kas radušās medicīniskas kļūdas, pārdozēšanas, nepareizas vai ļaunprātīgas kā arī nereglamentētas (*off – label*) lietošanas rezultātā; ieteicams ziņot arī par terapeitiskā efekta trūkumu, īpaši, ja tas konstatēts zālēm, kas lietotas dzīvību apdraudošu slimību ārstēšanai, vakcīnām, kontracepcijas līdzekļiem. Ziņojot par zāļu efekta trūkumu, jānorāda, kādā indikācijā novērots zāļu efekta trūkums, kā arī jāpievieno izmeklējumu rezultāti (ja pieejami), kas vedina domāt par zāļu iedarbības trūkumu.
- Jāziņo arī par blaknēm, kas radušās īpašās situācijās, proti pēc augļa ekspozīcijas zālēm un pēc bērna ekspozīcija zālēm, ja tās nonākušas mātes pienā, kā arī, ja zāles lietojis bērns vai vecāka gadagājuma cilvēks.
- Ziņojumu visērtāk var iesniegt tiešsaistē, klikšķinot ZVA tīmekļa vietnes www.zva.gov.lv sānā uz banera “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci”.

Informācija par zāļu blakņu ziņojumiem

Zāļu uzraudzība un izpēte turpinās arī pēcreģistrācijas periodā, t.i., kad zāles jau ir laistas tirgū, un viens no informācijas avotiem par zāļu drošumu ir zāļu blakņu ziņojums. Balstoties uz saņemtiem blakņu ziņojumiem, tiek atklāta jauna, pacienta ārstēšanai klīniski nozīmīga informācija, ar kuru papildina zāļu aprakstus un lietošanas instrukcijas, kā arī nosaka zāļu riska mazināšanas pasākumus pacientu drošībai. Ārstaloma ir neatsverama jaunu zāļu blakņu atklāšanā, jo ārsts ārstniecības sistēmā atrodas vistuvāk pacientam un pirmais var konstatēt veselības traucējumus, kas raksturo blakni.

Iegūstot pēc iespējas plašāku informāciju par zāļu iedarbību, ir vieglāk atklāt jaunus riskus un padarīt zāles drošākas. Ziņojumos ietvertā informācija tiek sniegta Eiropas Savienības vienotajā datubāzē “EudraVigilance”, kurā apkopoti ziņojumi par zāļu blaknēm. Izvērtējot šo informāciju, notiek jaunu, ar zāļu lietošanu saistītu risku identificēšana. Vērtēšanu veic Eiropas zāļu lietošanas drošuma uzraudzības speciālisti, to vidū Latvijas speciālisti.

Zāļu reģistrs papildināts ar informāciju par zāļu piemērotību senioriem

Zāļu valsts aģentūra papildinājusi Zāļu reģistru ar informāciju par aktīvo vielu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem. Par pamatu izmantota Somijas Zāļu aģentūras izstrādātā datu bāze “Meds75+”, kas ietver gandrīz 500 vielu vai to kombināciju klasifikāciju un ieteikumus to lietošanai cilvēkiem, kas ir vecāki par 75 gadiem.

Reģistrā pievienotā informācija par zāļu piemērotību senioriem ir iekļauta informatīvos nolūkos, un tā ir paredzēta ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem.

Publicētās informācijas mērķis ir uzlabot zāļu lietošanas drošumu primārās veselības aprūpes ietvaros. Zāļu aktīvo vielu nosaukumiem ir pievienots iedalījums A, B, C un D kategorijās, kas norāda uz to, cik attiecīgās aktīvās vielas ir piemērotas lietošanai cilvēkiem, kas ir vecāki par 75 gadiem.

Katras farmaceitiskās vielas apraksts ietver informāciju par būtiskākajiem riskiem un brīdinājumiem, kā arī biežākajām blaknēm un mijiedarbību. Pievienotajos aprakstos nav ietvertas zāļu lietošanas indikācijas un kontraindikācijas.

Modernizēts, pilnveidots un mobilajām ierīcēm pielāgots Zāļu reģistrs

Kopsavilkums

- Lai informācijas meklēšanu par Latvijā reģistrētām un izplatītām zālēm padarītu ērtāku un Zāļu reģistrs kļūtu par vēl noderīgāku ikdienas rīku farmaceitiem, ārstiem un ikvienam lietotājam, Zāļu valsts aģentūra ir pilnveidojusi Reģistra tiešsaistes meklētāju.
- Reģistram piešķirts jauns izskats un pilnveidots tehniskais risinājums, kas tagad ir pielāgots arī lietošanai mobilajās ierīcēs.
- Ieviesti jauninājumi un ievērojami atvieglota meklēšanas forma.
- Zāļu reģistrs ir pieejams Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnes www.zva.gov.lv sānā esošā sadaļā "Zāļu reģistrs".

Nemot vērā zāļu starptautiskā nepatentētā nosaukuma (SNN) pieaugošo lomu ārstniecības personu ikdienas darbā, arī Zāļu reģistra (turpmāk – Reģistrs) meklētājs ir pakārtots, lai atvieglotu zāļu meklēšanu un identificēšanu pēc starptautiskā nepatentētā nosaukuma.

Reģistrā ir ērti sagrupēta papildu parametru pievienošana. Piemēram, iespējams skatīt informāciju par Kompensējamo zāļu sarakstā (KZS) iekļautām zālēm vai KZS references jeb lētākiem medikamentiem līdzvērtīgas iedarbības zāļu grupā. Reģistrā iespējams arī gūt norādes par zāļu lietošanu pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem, un par zāļu lietošanu sportā, kā arī par to, vai konkrētās zāles ir vai nav apstiprinātas lietošanai bērniem (līdz 18 gadu vecumam).

Reģistrā ir iespējams skatīt konkrētu zāļu pilnīgu informāciju – lietošanas instrukciju, zāļu

aprakstu, iepakojumu, informāciju par atlikušajiem kompensējamo zāļu krājumiem lieltirgotavās un to, kurās lieltirgotavās zāles ir pieejamas, vēstules veselības aprūpes speciālistiem un izglītojošus materiālus par zāļu lietošanas riskiem un citu informāciju.

Norāde "Rādīt tikai iepakojumus, kam paziņota cena" nozīmē, ka ir uzsākta un/vai tiek turpināta šo zāļu iepakojumu izplatīšana Latvijā, jo reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas ir jāinformē Zāļu valsts aģentūra par konkrēto zāļu cenu.

Piemēram, ja zāles ir reģistrētas, bet vēl nav sāktas to izplatīšana Latvijā, šīm zālēm nav norādīta maksimāli pieļaujamā aptiekas cena, lai gan Reģistrā ir iekļautas pilnīgi visas reģistrētās zāles, arī tās, kuras dažādu apsvērumu dēļ netiek Latvijā izplatītas.

Zāļu reģistra sākuma lapā ir atsevišķi izdalītas trīs pamatsadaļas: diagnozes un zāles, Nacionālā veselības dienesta (NVD) kompensējamo zāļu saraksts un Meds 75+ (informācija par zāļu lietošanu senioriem).



Sadaļa “Diagnozes un zāles” - iespēja redzēt slimību grupas un zāļu ATK (anatomiski terapeitiski ķīmiskā) klasifikatora kodu. Meklējot zāles pēc ATK klasifikatora koda, ir iespējams atlasīt noteiktā zāļu grupā iekļautos medikamentus. Piemēram, atrast sarakstu ar zālēm, kas paredzētas elpceļu slimību ārstēšanai. Atverot “NVD kompensējamo zāļu sarakstu”, var atlasīt tikai KZS iekļautās zāles.

Sadaļa “Medis75+”, satur informāciju par aktīvo vielu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem, kas ietver gandrīz 500 vielu vai to kombināciju klasifikāciju un ieteikumus to lietošanai cilvēkiem, kas ir vecāki par 75 gadiem. Zāļu aktīvo vielu nosaukumiem ir pievienots iedalījums A, B, C un D kategorijās, kas norāda uz to, cik attiecīgās aktīvās vielas ir piemērotas lietošanai cilvēkiem, kas ir vecāki par 75 gadiem. Katras farmaceitiskās vielas apraksts ietver informāciju par būtiskākajiem riskiem un brīdinājumiem, kā arī biežākajām blaknēm un mijiedarbību.

Meklētājam pievienoti vēl divi jauni rīki - zāļu salīdzināšanas iespēja un atlasīto zāļu saraksta eksportēšana lietotājam ērtā formātā.

- **Zāļu salīdzināšana:** Ievadot meklētājā interesējošo zāļu nosaukumu vai aktīvo vielu, atlasītajā sarakstā tagad ir iespējams atzīmēt lauciņā “atzīmēt salīdzināšanai” līdz piecām interesējošām vienībām un ērti apskatīt salīdzinājumā visu informāciju par šīm zālēm.
- **Atlasīto zāļu saraksta eksportēšana:** Tāpat tagad lietotājam ir iespēja eksportēt atlasīto zāļu

sarakstu, klikšķinot uz saites “Lejupielādēt atlasīto sarakstu” zem meklēšanas rezultātiem. Rezultātā tiks lejuplādēta ZIP datne ar sarakstu trīs dažādos formātos (CSV, JSON, XML).

Zāļu reģistrā saglabātas visas līdz šim esošās iespējas

- Simboli:

o “KZS R” – proti, KZS iekļautais references jeb lētākais medikaments.

“KZS L” – lētākais medikaments līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes zāļu grupā, ja tajā nav noteikts references medikaments.

“KZS L1-L5” – nākamās lētākās kompensējamās zāles pēc references zālēm vai pēc lētākajām zālēm līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes zāļu grupā (jeb nākamās lētākās pēc zālēm, pie kurām ir simboli “KZS R” vai “KZS L”).

Ja Reģistrā pie konkrētu zāļu nosaukuma ir simbols “KZS R” vai “KZS L”, bet šīs zāles nav pieejamas lieltirgotavās (t.i., pie šo zāļu nosaukuma ir redzams sarkans krusts “X”), tad aptiekā pret ārsta izrakstītu īpašo recepti, kurā ir norādīts aktīvās vielas nosaukums, jāizsniedz nākamās lētākās kompensējamās zāles, kuras atzīmētas ar simbolu “KZS L1”. Savukārt, ja nav pieejamas ne ar “KZS R” vai “KZS L”, ne ar “KZS L1” apzīmētās zāles, tad minētajā gadījumā jāizsniedz nākamās lētākās KZS iekļautās zāles, kas ir apzīmētas ar “KZS L2” (numurs pie simbola norāda secību – pirmais līdz piektais lētākais medikaments).

- Reģistra meklētājā arī ir iekļauta informācija par paredzamo zāļu piegādes atjaunošanas datumu gadījumos, ja pacientam nepieciešamās zāles uz laiku nav pieejamas Latvijā.
- Atlasīto zāļu sarakstus var kārtot pēc pieejamības kolonnām (piemēram, sakārtot un atlasīt tikai pieejamās zāles), kā arī kārtot, sākot ar zālēm ar zemāko cenu un tā augoša secībā.

Zāļu reģistrs ir datubāze, kurā iekļauta oficiāla, aktuāla un visaptveroša informācija par Latvijā reģistrētām un izplatītām zālēm, ietverot arī Eiropā centralizēti reģistrētas zāles.

Lai abpusējā radošā sadarbībā Reģistru varētu pilnveidot atbilstoši Jūsu interesēm un tas kļūtu par būtisku informācijas avotu un palīgu katra ikdienā, gaidām Jūsu ierosinājumus un ieteikumus pilnveidei uz info@zva.gov.lv.

Aptiekām ir iespēja zāles piegādāt uz mājām

Līdz šā gada beigām vispārējā tipa aptiekām ir iespēja medikamentus cilvēkam piegādāt uz mājām, tai skaitā piesaistot brīvprātīgos. Šīs aptiekām nav obligāts pienākums, bet iespēja nākt pretī cilvēkiem, kuriem nav iespējas pašiem aiziet uz aptieku vai palūgt to izdarīt citiem, piemēram, ja persona Covid-19 dēļ ir izolācijā mājās - informē Veselības ministrija.

2020. gada 9.jūnijā Ministru kabineta noteikumos¹ nostiprināja normu par medikamentu piegādi uz mājām, kas līdz tam bija spēkā ar veselības ministres rīkojumu.

Tas nozīmē, ka aptieka pēc savas izvēles var piedāvāt šādu pakalpojumu, ja tai ir resursi. Mērķis ir šādā veidā palīdzēt cilvēkiem saņemt viņiem nepieciešamās zāles, tai skaitā recepšu zāles un valsts kompensētos medikamentus, ja cilvēks pats nedrīkst atstāt mājas un viņam nav tuvinieku vai aizbildņu, kuri varētu palīdzēt.

¹Grozījumi Ministru kabineta 2007. gada 26. jūnija noteikumos Nr. 416 "Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība".

Lieltirgotavām obligāti jāuzrāda atlikušie zāļu krājumi. Tie tiek publicēti Zāļu reģistrā

Zāļu lieltirgotavām ir pienākums katru dienu Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) sniegt datus par atlikušajiem zāļu krājumiem. Informāciju par atlikušo zāļu krājumu daudzumu un konkrētām lieltirgotavām, kurās zāles ir pieejamas, ZVA automātiski atspoguļo Zāļu reģistrā tās tīmekļa vietnē.

Minēto kārtību par atlikušo krājumu datu sniegšanu nosaka grozījumi Ministru kabineta 2007. gada 26. jūnija noteikumos Nr. 416 "Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība", kas pieņemti, lai pārraudzītu zāļu krājumus valstī, laikus konstatētu un mazinātu zāļu nepieejamības riskus, kā arī novērstu zāļu mākslīgas nepieejamības situācijas.

Jauna elektroniska iesnieguma forma paziņošanai par negadījumiem ar medicīniskām ierīcēm un infografika

Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnes www.zva.gov.lv sadaļā “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci > Veselības aprūpes speciālistiem > Ziņot par negadījumiem ar medicīniskām ierīcēm” ir publicēta **jauna un ērtāka tiešsaistē aizpildāma ziņojuma forma (veidlapa) paziņošanai par negadījumiem ar medicīniskām ierīcēm.**

Savukārt, lai atvieglotu izvērtēšanu, vai ārstniecības iestādē notikušais negadījums ir saistīts ar medicīniskās ierīces lietošanu un vai par konkrēto negadījumu ir nepieciešams ziņot Zāļu valsts aģentūrai, **izveidots kontroljautājumu saraksts**, kas ir pieejamas tīmekļa vietnes sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Medicīniskās ierīces > Vigilance > Ziņot par negadījumu ar medicīnisko ierīci.”

Par jebkuru ar medicīniskās ierīces lietošanu saistītu negadījumu vai potenciālu negadījumu, kas radījis vai varēja radīt pacienta, lietotāja vai trešās personas nāvi vai nopietnus veselības traucējumus medicīniskās ierīces lietotājam trīs dienu laikā pēc negadījuma ar medicīnisko ierīci jāsūta informācija (vigilances sistēmas signālziņojums) Zāļu valsts aģentūrai, kā arī par to jāinformē ražotājs vai ražotāja pilnvarotais pārstāvis, vai izplatītājs.

ZIŅOT PAR NEGADĪJUMU AR MEDICĪNISKO IERĪCI



Zāļu valsts aģentūra



KAS?

Ikviena medicīniskās ierīces lietotājs



KĀDĀ GADĪJUMĀ?

Nepareiza ierīces darbība, kas radīja vai varēja radīt nopietnus veselības traucējumus vai nāvi

Piemēram, locītavas endoprotēzes komponentu izkustēšanās, salūzis katetrs vai ja, lietojot glikēmijas teststrēmeles, iegūti rādījumi par kļūdainu glikozes līmeni



KĀ?

WWW.ZVA.GOV.LV sānā klikšķinot “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci” un sniedzot ziņojumu 3 dienu laikā pēc negadījuma



KĀPĒC?

- Lai nepieļautu negadījuma atkārtošanos
- Lai pasargātu pacientus un garantētu viņu drošību
- Lai informētu pārējās ES valstis par identificētām nedrošām ierīcēm

Tiek vērtēta ierīces saistība ar negadījumu nevis ziņotāja rīcība (par paziņošanu nav soda)

Pēc negadījuma:



- Nekavējoties pārtrauc ierīces lietošanu (atvieno no enerģijas avota, ja iespējams)
- Saglabā ierīci stāvoklī, kādā tā bija negadījuma brīdī
- Nodalī ierīci atsevišķi no pārējām, ja iespējams
- Saglabā iepakojumu un lietošanas instrukciju (tos kopā ar ierīci būs jāsniedz ražotājam izmeklēšanai)

Visi negadījumi tiek izvērtēti, sadarbojoties Aģentūrai, ražotājam un izplatītājam

Informatīva rokasgrāmata par biolīdzīgām zālēm latviešu valodā

Eiropas Zāļu aģentūra sadarbībā ar Eiropas Komisiju ir sagatavojusi informatīvu rokasgrāmatu veselības aprūpes speciālistiem par līdzīgām bioloģiskām zālēm jeb biolīdzīgo zāļu lietošanas zinātnisko un normatīvā regulējuma pamatojumu. Informatīvā rokasgrāmata latviešu valodā ir pieejama Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnes www.zva.gov.lv sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles > Biolīdzīgas zāles”.

Bioloģiskas zāles

Bioloģiskās zāles satur aktīvās vielas, kas tiek iegūtas no bioloģiska avota, piemēram, dzīvām šūnām vai organismiem

Šīs zāles plaši izmanto klīniskajā praksē, un daudzos gadījumos tās ir neaizstājamas smagu un hronisku slimību, piemēram, diabēta, autoimūno slimību un vēža, ārstēšanā. Bioloģiskās zāles tiek reģistrētās Eiropas Zāļu aģentūrā.

Biolīdzīgas zāles

Biolīdzīgas zāles ir bioloģiskās zāles, kas būtiskajos aspektos ir līdzīgas jau apstiprinātām bioloģiskām zālēm (jeb “atsauces zālēm”). Biolīdzīgās zāles tiek apstiprinātas Eiropas Zāļu aģentūrā atbilstoši tādiem pašiem farmaceitiskās kvalitātes, drošuma un efektivitātes standartiem kā visas bioloģiskās zāles.

Zāļu valsts aģentūras izdevums

Informatīvajā izdevumā ir publicēta jaunākā pierādījumos balstīta un neatkarīga informācija par zāļu un medicīnisko ierīču drošumu.

Lasiet izdevumu **elektroniski** www.zva.gov.lv sadaļā “Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm > Zāles > Farmakovigilance > Izdevums “Cito!””.

Aicinām pieteikties “Cito!” **saņemšanai e-pastā**: cito@zva.gov.lv.

Iznāk reizi trīs mēnešos. Metiens 650. Bezmaksas izdevums.

“Cito!” ir Starptautiskas neatkarīgo izdevumu biedrības (ISDB) loceklis kopš 1995. gada.



Redaktore **Dita Okmane**

Medicīniskā redaktore **Dr. Zane Neikena**, Farmakovigilances nodaļas vecākā eksperte, Eiropas Zāļu aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) Latvijas pārstāve

Redakcijas kolēģija **Dr. Zane Stade**, Farmakovigilances nodaļas vadītāja, **Dr. Inese Studere**, Farmakovigilances nodaļas vecākā eksperte, **Farm. Kristīne Plensnere**, Farmakovigilances nodaļas vecākā eksperte, **Dr. Gunta Paukšena**, Farmakovigilances nodaļas vecākā eksperte, **Kristīne Toma**, Sabiedrisko attiecību speciāliste

Literārais redaktors **Jānis Loja**. Tulkotāja **Katrīna Rutka**

Redakcijas adrese: Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003.