

Izmaiņas zāļu aprakstā – jauna drošuma informācija pēc PSUSA (*Periodic Safety Update Reports Single Assessment*) procedūras zālēm (2023. gada decembris - 2024. gada marts)

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Aceklofenaks

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

Grūtniecības trešais trimestris

- 4.6. apakšpunkts

Ieteikumi lietošanai grūtniecības laikā jāgroza šādi:

Grūtniecība

Nav klīnisko datu par [zāļu nosaukums] lietošanu grūtniecības laikā. Pat tad, ja sistēmiskā iedarbība, salīdzinot ar perorālu lietošanu, ir mazāka, nav zināms, vai sistēmiskā [zāļu nosaukums] iedarbība, kas sasniegta pēc lokālas lietošanas, var būt kaitīga embrijam/auglim. Grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī [zāļu nosaukums] nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles tiek lietotas, devai jābūt pēc iespējas mazākai un ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam.

Grūtniecības trešajā trimestrī prostaglandīna sintēzes inhibitoru, tostarp [zāļu nosaukums], sistēmiska lietošana var izraisīt augļa kardiopulmonālo un nieru toksicitāti. Grūtniecības beigās gan mātei, gan bērnam var pagarināties asins tecēšanas laiks, un dzemdības var aizkavēties. Tāpēc [zāļu nosaukums] ir kontrindicēts grūtniecības pēdējā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klaritromicīns

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts Kontrindikācijas

Kontrindikācijas ir jālabo šādi:

[...]

Klaritromicīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar tikagreloru, **ivabradīnu** vai ranolazīnu.

- 4.4. apakšpunkts Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājumi ir jālabo šādi:

Perorālie antikoagulanti

Jāievēro piesardzība, klaritromicīnu lietojot vienlaicīgi ar tiešas iedarbības perorālajiem antikoagulantiem, piemēram, dabigatrānu, rivaroksabānu, ~~un~~ apiksabānu **un edoksabānu**, it īpaši pacientiem ar augstu asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ir jāpievieno šādi:

Hidroksihlorohīns un hlorohīns: klaritromicīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri lieto šīs zāles, jo zināms, ka tās pagarina QT intervālu un var izraisīt sirds aritmiju un nopietnus nevēlamus kardiovaskulārus notikumus.

Mijiedarbības ir jāatjaunina/jāpievieno šādi:

Tiešas iedarbības perorālie antikoagulanti (*Direct Acting Oral Anticoagulants, DOAC*)

DOAC dabigatrāns **un edoksabāns** ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāti. Rivaroksabānu un apiksabānu metabolizē CYP3A4, un tie arī ir P-gp substrāti. Jāievēro piesardzība, klaritromicīnu lietojot vienlaicīgi ar šiem līdzekļiem, it īpaši pacientiem ar augstu asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

[...]

Klaritromicīna lietošana ir kontrindicēta arī vienlaicīgi ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem, perorālu midazolāmu, HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, ko galvenokārt metabolizē CYP3A4 (piemēram, lovastatīnu un simvastatīnu), kolhicīnu, tikagreloru, **ivabradīnu** un ranolazīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

[...]

Kortikosteroīdi

Jāievēro piesardzība, lietojot klaritromicīnu vienlaicīgi ar sistēmiskiem un inhalējamiem kortikosteroīdiem, kurus galvenokārt metabolizē CYP3A, jo var palielināties kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība. Ja notiek vienlaicīga lietošana, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas sistēmiskas kortikosteroīdu blakusparādības.

Fentanils

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Sistēmas orgānu kategorijā “Kuņģa un zarnu trakta traucējumi” jāpievieno blakusparādība ar biežumu “retāk”:

Disfāģija

Gentamicīns

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Ototoksicitāte

...

Pacientiem ar mitohondriju DNS mutācijām (īpaši ar nukleotīda 1555 A līdz G aizstāšanu 12S rRNS gēnā) ir palielināts ototoksicitātes risks pat tad, ja ārstēšanas laikā aminoglikozīdu līmenis serumā ir ieteicamajā diapazonā. Šādiem pacientiem jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

Attiecībā uz pacientiem, kuru mātēm anamnēzē ir attiecīgas mutācijas vai aminoglikozīdu izraisīts kurlums, pirms šo zāļu nozīmēšanas jāapsver citas ārstēšanas iespējas vai ģenētiska testēšana.

Nortriptilīns

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāpievieno šādi:

Lietojot lielas devas, iespējama sirds aritmiju rašanās. Tās var rasties arī pacientiem ar iepriekš noteiktu sirds slimību, lietojot parastas devas.

Ar nortriptilīnu ārstētiem pacientiem ziņots par Brugadas sindroma manifestāciju. Brugadas sindroms ir reta iedzimta sirds nātrija kanāla slimība ar raksturīgām EKG izmaiņām (ST segmenta pacēlums un T zoba anomālijas labajos prekardiālajos novadījumos), kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un/vai pēkšņu nāvi. No nortriptilīna lietošanas parasti jāizvairās pacientiem ar Brugadas sindromu vai pacientiem, par kuriem ir aizdomas, ka viņiem ir Brugadas sindroms. Piesardzība jāievēro pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, sirdsdarbības apstāšanos vai pēkšņu nāvi ģimenes anamnēzē (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

- 4.8. apakšpunkts

Turpmāk minētā nevēlamā blakusparādība jāpievieno OSK “Sirds funkcijas traucējumi” ar biežumu “nav zināms”:

Brugadas sindroms (manifestācija) (biežums nav zināms)

Turpmāk minētā nevēlamā blakusparādība jāpievieno OSK “Metabolisma un barošanās traucējumi” ar biežumu “nav zināms”:

Hiponatriēmija

- 4.9. apakšpunkts

Ieteikumi par pārdozēšanas simptomiem jāpievieno šādi:

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saistībā ar nortriptilīna pārdozēšanu ziņots par Brugadas sindromu (manifestāciju) un Brugadas sindroma veida EKG izmaiņām.

Piroksikāms

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Šis apakšpunkts jāpapildina, iekļaujot šādas kontrindikācijas:

Grūtniecības trešais trimestris

- 4.6. apakšpunkts

Ieteikumi lietošanai grūtniecības laikā jāgroza šādi:

Grūtniecība

Klīniskie dati par [zāļu nosaukums] lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pat ja sistēmiskā iedarbība ir zemāka, salīdzinot ar iekšķīgu lietošanu, nav zināms, vai sistēmiskā [zāļu nosaukums] iedarbība, kas sasniegta pēc lokālas lietošanas, var būt kaitīga embrijam/auglim. Grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī [zāļu nosaukums] nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles tiek lietotas, devai jābūt pēc iespējas mazākai un ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam.

Grūtniecības trešajā trimestrī sistēmiska prostaglandīnu sintēzes inhibitoru, tostarp [zāļu nosaukums], lietošana var izraisīt kardiopulmonālu un nieru toksicitāti auglim. Grūtniecības beigās gan mātei, gan bērnam var pagarināties asins tecēšanas laiks un aizkavēties dzemdības. Līdz ar to [zāļu nosaukums] lietošana ir kontrindicēta grūtniecības pēdējā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pravastatīns

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi [...];

Biežums: **nav zināms**

Muskuļu plīsums

Racekadotriols

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCAR)

Saistībā ar racekadotriola lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamajām blakusparādībām

(SCAR), ieskaitot zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstami vai letāli. Pacienti jābrīdina par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par DRESS, racekadotrila lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija. Ja, lietojot racekadotrilu, pacientam ir attīstīties DRESS, ārstēšanu ar racekadotrilu nekādā gadījumā nedrīkst atsākt.

- 4.8. apakšpunkts

Drošuma profila kopsavilkums

Saistībā ar racekadotrila lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamajām blakusparādībām (SCAR), ieskaitot zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

(.....)

Orgānu sistēmas klasē “Ādas un zemādas audu traucējumi” jāpievieno šāda(as) nevēlamā(ās) blakusparādības ar biežumu ‘nav zināms’:

- **Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)**

Orgānu sistēmas klasē “Imūnās sistēmas traucējumi” jāpievieno šāda(as) nevēlamā(ās) blakusparādības ar biežumu ‘nav zināms’:

- **Anafilaktiskais šoks**

Venlafaksīns

Zāļu apraksts

- 4.9. apakšpunkts

Pēc reģistrācijas laikā ziņots par venlafaksīna pārdozēšanu, galvenokārt to lietojot kombinācijā ar alkoholu un/vai citām zālēm, ieskaitot gadījumus ar letālu iznākumu. Visbiežāk ziņotie pārdozēšanas notikumi ir tahikardija, apziņas līmeņa izmaiņas (no miegainības līdz komai), midriāze, krampji un vemšana. Citi ziņotie notikumi ir elektrokardiogrāfiskas izmaiņas (piemēram, QT intervāla pagarināšanās, Hisa kūlīša kājiņas blokāde, QRS pagarināšanās [skatīt 5.1. apakšpunktu]), ventrikulāra tahikardija, bradikardija, hipotensija, **hipoglikēmija**, vertigo un nāve. Pieaugušajiem pēc aptuveni 3 gramu venlafaksīna lietošanas var rasties smagi saindēšanās simptomi.

Ceftriaksons

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tāpat kā lietojot citus bēta laktāma grupas antibakteriālos līdzekļus, ziņots par nopietnām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). **Paaugstinātas jutības**

reakcijas var progresēt arī līdz Kounisa (Kounis) sindromam – nopietnai alerģiskai reakcijai, kas var izraisīt miokarda infarktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā ārstēšana ar ceftriaksonu nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši neatliekamās palīdzības pasākumi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānoskaidro, vai pacientam anamnēzē ir smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret ceftriaksonu, citiem cefalosporīniem vai jebkuru citu bēta laktāma grupas līdzekli. Piesardzība jāievēro, ja ceftriaksons tiek nozīmēts pacientiem, kuriem anamnēzē ir viegla paaugstināta jutība pret citiem bēta laktāma grupas līdzekļiem.

- 4.8. apakšpunkts Nevēlamās blakusparādības

Sirds funkcijas traucējumi

Biežums **"Nav zināms": Kounisa (Kounis) sindroms**

Glormadions un etinilestradiols

Zāļu apraksts

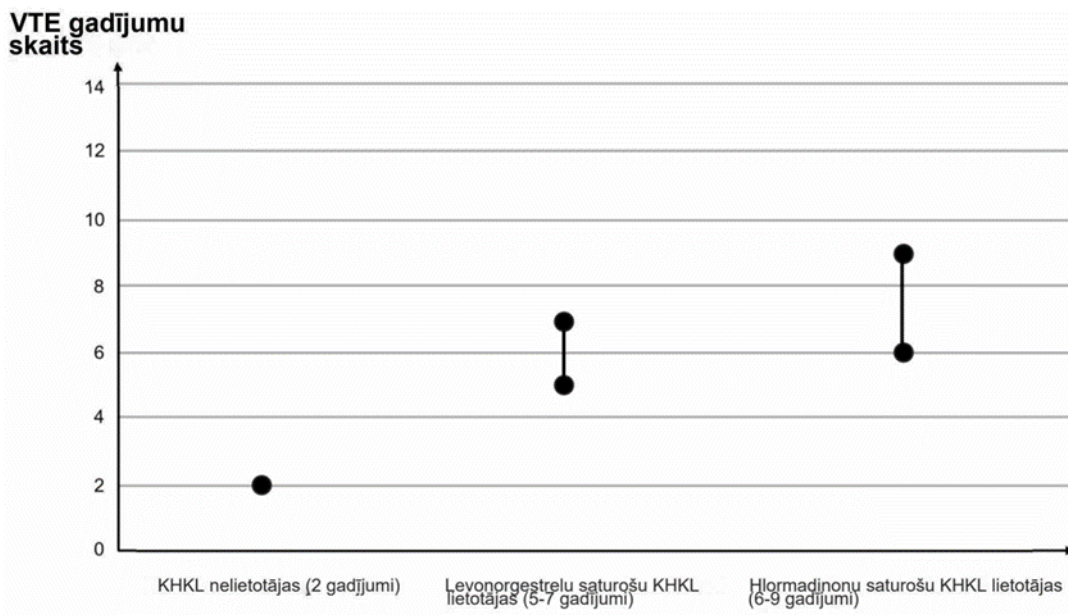
- 4.4. apakšpunkts — Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[...]

Jebkādu kombinētās hormonālās kontracepcijas līdzekļu (KHKL) lietošana paaugstina venozās tromboembolijas (VTE) risku, salīdzinot ar to nelietošanu. Viszemākais VTE risks ir saistīts ar zālēm, kas satur levonorgestrelu, norgestimātu vai noretisteronu. ~~Pagaidām nav zināms, kāds ir ar Belara saistītā riska salīdzinājums ar šīm zemākā riska zālēm.~~ **Citiem KHKL, kas satur hlormadinonu/etinilestradiolu, tādiem kā [Piešķirtais nosaukums], var būt 1,25 reizes augstāks risks, salīdzinot ar levonorgestrelu (LNG).** Lēmums lietot jebkuras citas zāles, nevis tās, par kurām zināms, ka tām ir viszemākais VTE risks, jāpieņem tikai pēc pārrunām ar sievieti, lai pārliecinātos, ka viņa saprot VTE risku, lietojot KHKL, kā viņas pašreizējie riska faktori ietekmē šo risku un ka viņai ir visaugstākais VTE risks pirmajā lietošanas gadā. Ir arī daži pierādījumi, ka risks ir paaugstināts, ja KHKL lietošana tiek atsākta pēc 4 nedēļu vai ilgāka pārtraukuma.

[...]

Tiek lēsts, ka no 10 000 sievietēm, kuras lieto KHKL, kas satur hlormadinonu, no 6 līdz 9 sievietēm viena gada laikā attīstīsies VTE; tas ir salīdzināms ar apmēram 6 sievietēm, kuras lieto levonorgestrelu saturošu KHKL.



Gadobēnskābe, gadobutrols, gadopentetskābe, gadoterskābe, gadoteriols

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums.

Gadobēnskābi [gadobutrolu, gadopentetskābi, gadoterskābi, gadoteriolu] nedrīkst lietot intratekāli. Lietojot intratekāli, ir ziņots par nopietniem, dzīvībai bīstamiem un letāliem gadījumiem, galvenokārt ar neiroloģiskām reakcijām (piemēram, komu, encefalopātiju, krampjiem).

- 4.6. apakšpunkts

Jāpievieno šāda jauna informācija par risku(-iem), kas saistīts(-i) ar zāļu lietošanu grūtniecības laikā.

Grūtniecība

Dati par gadolīniju saturošu kontrastvielu, tai skaitā gadobēnskābes [gadobutrola, gadopentetskābes, gadoterskābes, gadoteriola] lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami ir ierobežoti. Gadolīnijs var šķērsot placentu. Nav zināms, vai gadolīnija iedarbība ir saistīta ar nevēlamu ietekmi uz augli. [...]

Gadoksetāta dinātrija sāls

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

Jāpievieno šāda jauna informācija par zāļu lietošanas risku(-iem) grūtniecības laikā.

Grūtniecība

Nav datu **Dati** par gadokšes laikā **gadolīniju saturošu kontrastvielu** lietošanu grūtniecības laikā **ir ierobežoti. Gadolīnijs var šķērsot placentu. Nav zināms, vai gadolīnija iedarbība ir saistīta ar nevēlamu ietekmi uz augli.**

Mifepristons

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāgroza sekojoši:

Mifepristons (Reģistrācijas apliecības īpašnieks Exelgyn)

Ziņots par retiem, bet nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem (miokarda infarktu un/vai koronāro artēriju spazmām, kā arī smagu hipotensiju) pēc ~~intravaginālas un intramuskulāras lietu~~ prostaglandīna analogu ~~devu ievadīšanas~~ **lietošanas**. Šī iemesla dēļ sievietes ar kardiovaskulāras slimības riska faktoriem (piemēram, vecums virs 35 gadiem un hroniska smēķēšana, hiperlipidēmija, cukura diabēts) vai kurām diagnosticēta kardiovaskulāra slimība, jāārstē piesardzīgi.

Mifepristons (Reģistrācijas apliecības īpašnieks Linepharma)

Ziņots par retiem, bet nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem pēc prostaglandīna analogu ~~intra~~ ~~muskulāras ievadīšanas~~ **lietošanas**. Šī iemesla dēļ sievietes ar kardiovaskulāru slimību riska faktoriem vai konstatētām kardiovaskulārām slimībām jāārstē piesardzīgi.

Mifepristons/misoprostols

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāgroza šādi.

Pēc **misoprostola lietošanas** ziņots par retiem, bet smagiem kardiovaskulāriem gadījumiem **(sirdsdarbības apstāšanās, miokarda infarkts un/vai koronāro artēriju spazmas un smaga hipotensija)**, ~~prostaglandīna analogu ievadīšana~~. Šī iemesla dēļ ir jāievēro piesardzība, ārstējot pacientes ar sirds un asinsvadu slimību riska faktoriem (**piemēram, vecums virs 35 gadiem un hroniska smēķēšana, hiperlipidēmija, cukura diabēts**) vai diagnosticētu sirds un asinsvadu slimību.

Misoprostols

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāgroza sekojoši:

Kardiovaskulārais risks

Ziņots par retiem, bet nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem (**sirdsdarbības apstāšanās**, miokarda infarkts un/vai koronāro artēriju spazmas un smaga hipotensija) pēc ~~pēc~~ ~~lielas~~

prostaglandīnu analogu, tajā skaitā misoprostola **lietošanas** saturošas devas ievadīšanas vagināli vai intramuskulāri. Šī iemesla dēļ sievietēm ar kardiovaskulārās slimības riska faktoriem (piemēram, vecums virs 35 gadiem un hroniska smēķēšana, hiperlipidēmija, cukura diabēts) vai diagnosticētu kardiovaskulāro slimību, ārstēšanas laikā jāievēro piesardzība.

[...]

- 4.8. apakšpunkts

Jāgroza šāda informācija pie asinsvadu sistēmas traucējumiem ar biežumu “reti”:

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ziņots par reti, bet nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem (**sirdsdarbības apstāšanās**, miokarda infarkts un/vai koronāro artēriju spazmas un smaga hipotensija), galvenokārt **lietojot** ievadot misoprostolu neapstiprinātā veidā vagināli.

Moksifloksacīns

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājumu sadaļa jāpapildina šādi:

[...]

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar moksifloksacīna lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions - SCARs*), tostarp toksisku epidermas nekrolīzi (TEN: pazīstams arī kā Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroms (*SDŽS*), un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP) **un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)**, 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, SDŽS, TEN, vai AĢEP **vai DRESS**, šim pacientam nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu ar moksifloksacīnu.

[...]

Fotosensitizācijas reakciju profilakse

Hinoloni ir izraisījuši pacientiem fotosensitizācijas reakcijas. Tomēr pētījumi liecina, ka moksifloksacīnam ir mazāks fotosensitizācijas izraisīšanas risks. Tomēr pacientiem jāiesaka izvairīties no UV starojuma vai plašas un/vai spēcīgas saules starojuma ietekmes ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu (**skatīt 4.8. apakšpunktu**).

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamo blakusparādību tabulā orgānu sistēmas klases sadaļā „Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu „nav zināms” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības:

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu), fiksēti zāļu izraisīti izsitumi, fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

[...]

Lietojot citus fluorhinolonus, ļoti reti ziņots par tālāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību gadījumiem, kas, iespējams, arī varētu rasties ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu: palielināts intrakraniālais spiediens (tai skatā smadzeņu pseidoaudzējs – *pseudotumor cerebri*), hipernatriēmija, hiperkalciēmija, hemolītiskā anēmija, ~~fotosensitivitātes reakcijas~~ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nalbufīns

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Informācijā par devām veicami šādi grozījumi:

Devas

Devu nosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Jāuzmanās, lai nepielautu dozēšanas kļūdas, sajaucot miligramus (mg) un mililitrus (ml), kā rezultātā iespējama nejauša pārdozēšana (lūgums skatīt devu noteikšanas 1. tabulu (pieaugušajiem) vai 2. tabulu (pediatriskajiem pacientiem) turpmāk tekstā).

Pieaugušie

Ieteiktā deva pieaugušajiem ir 10-20 mg nalbufīna hidrohlorīda pacientiem ar ķermeņa masu 70 kg, kas atbilst 0,1-0,3 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu. Maksimālā vienas reizes deva pieaugušajiem nedrīkst pārsniegt 20 mg.

Ja nepieciešams, devu drīkst atkārtot pēc 3 līdz 6 stundām, **nepārsniedzot maksimālo kopējo diennakts devu 160 mg.**

Deva nosakāma atbilstoši sāpju intensitātei un pacienta fiziskajam stāvoklim.

1. tabula. Devas noteikšanas tabula pieaugušajiem

<u>Deva katrā ievadīšanas reizē</u>	<u>Maksimālā vienas reizes deva</u>	<u>Maksimālais tilpums katrā ievadīšanas reizē</u>	<u>Maksimālā diennakts deva</u>	<u>Maksimālais diennakts devas tilpums</u>
<u>0,1-0,3 mg/kg</u>	<u>20 mg</u>	<u>2 ml</u>	<u>160 mg</u>	<u>16 ml</u>

Pediatriskā populācija

Ieteiktā deva bērniem ir 0,1-0,2 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu. Maksimālā vienas reizes deva ir 0,2 mg nālbūfīna hidrohlorīda uz katru ķermeņa masas kilogramu.

Ja nepieciešams, devu drīkst atkārtot pēc 3 līdz 6 stundām, **nepārsniedzot maksimālo kopējo diennakts devu 1,6 mg/kg.**

2. tabula. Devas noteikšanas tabula pediatrikajiem pacientiem

<u>Deva katrā ievadišanas reizē</u>	<u>Maksimālā vienas reizes deva</u>	<u>Maksimālais tilpums katrā ievadišanas reizē</u>	<u>Maksimālā diennakts deva</u>	<u>Maksimālais diennakts devas tilpums</u>
<u>0,1-0,2 mg/kg</u>	<u>0,2 mg/kg</u>	<u>0,02 ml/kg</u>	<u>1,6 mg/kg*</u>	<u>0,16 ml/kg*</u>

*** Šī deva aprēķināta atbilstoši apstiprinātajam zāļu lietošanas intervālam. Zālēm, kuru devu ieteikts atkārtot pēc 4 līdz 6 stundām, maksimālā diennakts deva ir 1,2 mg/kg, bet maksimālais tilpums — 0,12 ml/kg.**

Nav pietiekamu datu par bērnu līdz 1,5 gadu vecumam ārstēšanu.

Valproāti

Zāļu apraksts

[...]

- 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

[...]

Meitenes un sievietes ar reproduktīvo potenciālu

<Piešķirtais nosaukums> lietošana jāuzsāk un jāuzrauga speciālistam, kuram ir pieredze epilepsijas <vai> bipolāro traucējumu <vai> migrēnas ārstēšanā. Valproātu nedrīkst lietot meitenes un sievietes ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad citas zāles nav efektīvas vai nav panesamas.

Valproāts jānozīmē un jāizsniedz saskaņā ar Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Regulāri pārskatot ārstēšanu, rūpīgi jāpārvērtē ieguvuma un riska attiecība.

Valproātu vēlams nozīmēt monoterapijas veidā un mazākajā efektīvajā devā, un, ja iespējams, ilgstošas darbības zāļu formas veidā. Dienas deva jāsadala vismaz divās reizes devās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīrieši

<Piešķirtais nosaukums> lietošanu ieteicams uzsākt un uzraudzīt speciālistam, kuram ir pieredze epilepsijas <vai> bipolāro traucējumu <vai migrēnas> ārstēšanā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru mazspēju

[...]

Lietošanas veids

[...]

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecības nepieļaušanas programma

Valproātam ir liels teratogenitātes potenciāls, un bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, ir liels iedzimtu patoloģiju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risks (skatīt 4.6. apakšpunktu).

<Piešķirtais nosaukums> ir kontraindicēts tālākminētajos gadījumos.

Epilepsijas ārstēšana

- Grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav piemērota alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).
- Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Bipolāro traucējumu ārstēšana <un migrēnas lēkmju profilakse>

- Grūtniecības laikā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu)
- Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu)

Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi

Ārstam, kurš paraksta šīs zāles, jānodrošina, ka:

- sarunā ar pacienti vienmēr tiek novērtēti individuālie apstākļi, iesaistot pacienti apspriešanās, lai pārliecinātos par viņas sadarbošanos, pārrunātu ārstēšanas iespējas un nodrošinātu viņas izpratni par risku un riska mazināšanas pasākumiem;
- visām pacientēm tiek novērtēta grūtniecības iestāšanās iespējamība;
- paciente apzinās un ir izpratusi iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risku, tostarp šī riska nozīmi attiecībā uz bērnu, kas *in utero* ir bijis pakļauts valproāta iedarbībai;
- paciente saprot nepieciešamību veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc vajadzības arī ārstēšanas laikā;
- paciente tiek konsultēta par kontracepciju un apzinās nepieciešamību nepārtraukti lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus visas valproāta terapijas garumā (papildinformāciju lūdzam skatīt šī ierāmētā brīdinājuma teksta sadaļā par kontracepciju);
- paciente saprot, ka ārstēšana regulāri (vismaz reizi gadā) jāpārskata speciālistam ar pieredzi epilepsijas, bipolāro traucējumu <vai migrēnas> ārstēšanā;
- paciente saprot nepieciešamību pēc iespējas drīzāk konsultēties ar ārstu, ja viņa plāno grūtniecību, lai nodrošinātu savlaicīgu terapijas apspriešanu un pāreju uz alternatīvu terapiju pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas metodes izmantošanas pārtraukšanas;
- paciente saprot nepieciešamību steidzami konsultēties ar savu ārstu, ja viņai ir iestājusies grūtniecība;
- paciente ir saņēmusi Informatīvo bukletu pacientēm;
- paciente, aizpildot katru gadu aizpildāmo riska vērtēšanas veidlapu, ir apstiprinājusi, ka ir sapratusi ar valproāta lietošanu saistīto apdraudējumu un ar valproāta lietošanu saistītos piesardzības pasākumus.

Šie noteikumi attiecas arī uz sievietēm, kuras pašlaik nedzīvo dzimumdzīvi, ja vien ārsts, kurš paraksta zāles, neuzskata, ka pārlicinošu iemeslu dēļ nav grūtniecības iestāšanās riska.

Meitenes

- Ārstiem, kuri paraksta zāles, jānodrošina, ka meiteņu vecāki/ aprūpētāji saprot nepieciešamību sazināties ar speciālistu, tiklīdz meitenei, kas lieto valproātu, ir sākušās menstruācijas.
- Ārstam, kurš paraksta zāles, jānodrošina, lai meiteņu, kurām jau ir sākušās menstruācijas, vecāki/ aprūpētāji tiktu visaptveroši informēti par iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu riskiem bērniem, tostarp par šo risku nozīmi bērnam, kurš *in utero* ir pakļauts valproāta iedarbībai.
- Ārstējošajam ārstam reizi gadā jāpārskata valproāta terapijas nepieciešamība pacientēm, kurām jau ir bijušas menstruācijas, un jāapsver iespēja izmantot alternatīvu terapiju. Ja vienīgās piemērotās zāles ir valproāts, jāpārrunā nepieciešamība izmantot efektīvas kontracepcijas metodes un visi pārējie Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi. Speciālistam jādara viss iespējamais, lai meitenēm pirms pieauguša cilvēka vecuma sasniegšanas šīs zāles tiktu nomainītas pret citām.

Grūtniecības tests

Pirms uzsākt ārstēšanu ar valproātu, jāpārlicinās, ka pacientei nav iestājusies grūtniecība. Lai izslēgtu šo zāļu nejaušu lietošanu grūtniecības laikā, ārstēšanu ar valproātu nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām nav iegūts veselības aprūpes speciālista apstiprināts negatīvs grūtniecības testa (plazmas grūtniecības testa) rezultāts.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām ir nozīmēts valproāts, visu valproāta lietošanas laiku nepārtraukti jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Šīs pacientes visaptveroši jāinformē par izsargāšanos no grūtniecības, un gadījumā, ja viņas neizmanto efektīvus kontracepcijas līdzekļus, attiecīgi jākonsultē. Jāizmanto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (vēlams, no lietotājas neatkarīga, piemēram, intrauterīnā ierīce vai implants) vai divas savstarpēji otru papildinošas kontracepcijas metodes, tostarp barjermetode. Vienmēr, kad tiek izvēlēta kontracepcijas metode, sarunā ar pacientu jāvērtē individuālie apstākļi, lai pārlicinātos par viņas iesaistīšanos un izvēlēto pasākumu ievērošanu. Ieteikumi par efektīvām kontracepcijas metodēm jāievēro pat tad, ja pacientei ir amenoreja.

Estrogēnu saturošas zāles

Vienlaicīga estrogēnu saturošu zāļu, tostarp estrogēnu saturošu hormonālo kontracepcijas līdzekļu, lietošana var samazināt valproāta efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstam, kurš paraksta zāles, uzsākot vai pārtraucot estrogēnu saturošu zāļu lietošanu, jākontrolē klīniskā atbildes reakcija (krampju vai garastāvokļa kontrole).

Turpretim valproāts nemazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Ikgadējā ārstēšanas pārskatīšana no speciālista puses

Speciālistam vismaz reizi gadā jāpārskata, vai valproāts ir pacientei visvairāk piemērotās zāles. Katras ikgadējās pārskata vizītes sākumā un tās laikā speciālistam jāpārrunā katru gadu aizpildāmās riska vērtēšanas veidlapas saturs un jānodrošina, lai paciente to būtu sapratusi.

Grūtniecības plānošana

Ja indikācija ir epilepsija un pacients plāno grūtniecību, epilepsijas ārstēšanā pieredzējušam speciālistam jāpārvērtē valproāta terapija un jāapsver alternatīvas terapijas iespējas. Jādara viss iespējamais, lai pirms grūtniecības iestāšanās un pirms kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas valproāta vietā tiktu nozīmēta alternatīva terapija (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ja pāreja uz alternatīvu terapiju nav iespējama, sievietei papildus jākonsultē par valproāta radīto risku vēl nepiedzimušajam bērnam, lai viņa varētu informēti lemt par ģimenes plānošanu.

Ja indikācija ir bipolārie traucējumi <un> <migrēna> un sievietei plāno grūtniecību, jākonsultējas ar speciālistu, kuram ir bipolāro traucējumu <un> <migrēnas> ārstēšanas pieredze, jāpārtrauc ārstēšana ar valproātu, un sievietei pirms bērna ieņemšanas un kontracepcijas metodes izmantošanas pārtraukšanas pēc nepieciešamības jānozīmē alternatīva terapija.

Grūtniecība

Ja sievietei, kura lieto valproātu, iestājas grūtniecība, viņa nekavējoties jānosūta pie speciālista, lai tiktu pārvērtēta ārstēšana ar valproātu un apsvērtas alternatīvas iespējas. Pacientes, kuras grūtniecības laikā ir lietojušas valproātu, un viņu partneri jānosūta pie pieredzējuša <teratologijas> speciālista {pielāgot atkarībā no veselības aprūpes sistēmas}, lai saņemtu novērtējumu un konsultācijas par šo zāļu iedarbībai pakļautu grūtniecību (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Farmaceitam jānodrošina, ka

- pacients katrā valproāta saņemšanas reizē ir saņēmusi arī Pacientes kartīti un saprot tās saturu;
- pacientēm ir ieteikts nepārtraukt valproātu saturošo zāļu lietošanu un nekavējoties sazināties ar speciālistu, ja viņas plāno grūtniecību vai viņām ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos.

Izglītojošie materiāli

Lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem palīdzētu novērst valproāta iedarbību grūtniecības laikā, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sagatavojis izglītojošus materiālus, lai uzsvērtu brīdinājumus, sniegtu norādījumus par valproāta lietošanu sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un informētu par Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumiem. Visām valproātu lietojošām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāsaņem Informatīvais buklets pacientēm un Pacientes kartīte.

Uzsākot ārstēšanu un katrā ikgadējā valproāta terapijas pārskatīšanas reizē speciālistam jāizmanto katru gadu aizpildāmā riska vērtēšanas veidlapa.

Lietošana vīriešu dzimuma pacientiem

Retrospektīva novērojuma pētījuma rezultāti liecina, ka salīdzinājumā ar bērniem, kuru tēvi ir ārstēti ar lamotrigīnu vai levetiracetāmu, bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu, ir lielāks nervu sistēmas attīstības traucējumu (*neuro-developmental disorders, NDD*) risks.

Piesardzības nolūkos ārstiem, kuri nozīmē zāles, jāinformē vīriešu dzimuma pacienti par iespējamo risku (skatīt 4.6. apakšpunktu) un jāapspriež nepieciešamība apsvērt efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu (arī dzimumpartneri) valproāta lietošanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas. Vīriešu dzimuma pacienti ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tās pārtraukšanas nedrīkst būt spermas donori.

Ar valproātu ārstētie vīriešu dzimuma pacienti regulāri jāizmeklē ārstam, kurš nozīmējis zāles, lai novērtētu, vai valproāts joprojām ir attiecīgajam pacientam vispiemērotākās zāles. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri plāno radīt bērnu, jāapsver un ar viņiem jāapspriež piemērotas alternatīvas terapijas izmantošana. Visos gadījumos jāizvērtē individuālie apstākļi. Ieteicams saņemt ieteikumus no speciālista, kuram ir pieredze <epilepsijas>, <bipolāro traucējumu> vai <migrēnas> ārstēšanā, ja nepieciešams.

Veselības aprūpes speciālistiem un vīriešu dzimuma pacientiem ir pieejami izglītojošie materiāli. Vīriešiem, kuri lieto valproātu, ir jānodrošina Informatīvais buklets pacientiem.

[...]

- 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un sievietes ar reproduktīvo potenciālu

[...]

Teratogenitāte un ietekme uz attīstību pēc valproāta iedarbības in utero

Ar valproāta iedarbību saistītais risks grūtniecībai

Gan valproāta monoterapija, gan valproāta politerapija kopā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem **sievietēm** bieži ir saistīta ar patoloģisku grūtniecības iznākumu. Pieejamie dati liecina, ka salīdzinājumā ar populāciju, kas nav bijusi pakļauta valproāta iedarbībai, gan valproāta monoterapija, gan politerapija ir saistīta ar lielāku nozīmīgu iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risku.

Valproāts šķērso gan cilvēku, gan dzīvnieku placentāro barjeru (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzīvniekiem: teratogēna iedarbība ir novērota pelēm, žurkām un trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

*Iedzimtas anomālijas pēc valproāta **iedarbības in utero***

[...]

*Nervu sistēmas attīstības traucējumi pēc valproāta **iedarbības in utero***

[...]

Ja sieviete plāno grūtniecību

[...]

Grūtnieces

[...]

Risks jaundzimušajam

[...]

Vīrieši un iespējamais nervu sistēmas attīstības traucējumu risks bērniem, kuru tēvi 3 mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu

Trijās Ziemeļvalstīs notikuša retrospektīva novērojuma pētījuma rezultāti liecina par paaugstinātu nervu sistēmas attīstības traucējumu (NDD) risku bērniem (no 0 līdz 11 gadu vecumam), kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu monoterapijas veidā, salīdzinājumā ar bērniem, kuru tēvi ir ārstēti ar lamotrigīnu vai levetiracetāmu monoterapijas veidā; apvienotā koriģētā riska attiecība (RA) ir 1,5 (95 % TI 1,09–2,07). Koriģētais kumulatīvais NDD risks bija 4,0–5,6 % valproāta grupā salīdzinājumā ar 2,3–3,2 % apvienotajā lamotrigīna un levetiracetāma grupā. Šis pētījums nebija pietiekami plašs, lai pētītu saistību ar specifiska NDD apakštipa rašanos, un pētījuma ierobežojumi ietvēra iespējamus jaucējfaktorus saistībā ar indikāciju un novērošanas ilguma atšķirības starp dažādu zāļu lietošanas grupām. Vidējais bērnu novērošanas ilgums valproāta lietotāju grupā bija 5,0–9,2 gadi salīdzinājumā ar 4,8–6,6 gadus ilgu bērnu novērošanu lamotrigīna vai levetiracetāma lietotāju grupā. Bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu, kopumā var būt lielāks NDD risks, tomēr valproāta cēloniskā loma nav apstiprināta. Turklāt pētījumā NDD risks nav vērtēts bērniem, kuru tēvi ārstēšanos ar valproātu ir pārtraukuši vairāk nekā trīs mēnešus pirms šo bērnu ieņemšanas (t. i., ļāvuši notikt jaunam spermatogēnēzes ciklam, ko nav ietekmējis valproāts).

Piesardzības nolūkos ārstam, kurš nozīmējis zāles, jāinformē vīriešu dzimuma pacienti par iespējamo risku (skatīt 4.4. apakšpunktu) un ar šiem pacientiem jāapspriež nepieciešamība apsvērt efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu (arī dzimumpartneri) valproāta lietošanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas. Vīriešu dzimuma pacienti ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas nedrīkst būt spermas donori.

Ar valproātu ārstētie vīriešu dzimuma pacienti regulāri jāizmeklē ārstam, kurš nozīmējis zāles, lai novērtētu, vai valproāts ir attiecīgajam pacientam vispiemērotākās zāles. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri plāno radīt bērnu, jāapsver un ar viņiem jāapspriež alternatīvas terapijas izmantošana. Visos gadījumos jāizvērtē individuālie apstākļi. Ieteicams saņemt ieteikumus no speciālista, kuram ir pieredze <epilepsijas>, <bipolāro traucējumu> vai <migrēnas> ārstēšanā, ja nepieciešams.

Barošana ar krūti

[...]

Fertilitāte

[...]

Ibuprofēns/pseudoefedrīns

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītais brīdinājums.

Ietekme uz kardiovaskulāro un cerebrovaskulāro sistēmu

(...)

Pacientiem, kuri ārstēti ar ibuprofēnu saturošām zālēm, piemēram, [zāļu nosaukums], ir ziņots par Kounisa (*Kounis*) sindroma gadījumiem. Kounisa (*Kounis*) sindroms tiek definēts kā kardiovaskulārie simptomi, kas ir sekundāri alerģiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kas saistīta ar koronāro artēriju sašaurināšanos un potenciāli var izraisīt miokarda infarktu.

- 4.8. apakšpunkts

Tālāk norādītā nevēlamā blakusparādība ir jāpievieno orgānu sistēmu klasifikācijas grupai ‘Sirds funkcijas traucējumi’ ar biežumu “nav zināms”.

Kounisa (*Kounis*) sindroms

Nimesulīds

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

[...]

- grūtniecības trešais trimestris

- 4.6. apakšpunkts

[...] Grūtniecība

Nav klīnisko datu par [zāļu nosaukums] lietošanu grūtniecības laikā. Pat ja sistēmiskā iedarbība ir mazāka, salīdzinot ar iekšējo lietošanu, nav zināms, vai sistēmiskā [zāļu nosaukums] iedarbība, kas tiek sasniegta pēc lokālas lietošanas, var kaitēt embrijam/auglim. Grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā [zāļu nosaukums] nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja to lieto, devai ir jābūt iespējami mazākai un lietošanas laikam pēc iespējas īsākam.

Grūtniecības trešā trimestra laikā prostaglandīnu sintēzes inhibitoru, tostarp [zāļu nosaukums], sistēmiska lietošana var auglim izraisīt sirds un plaušu, kā arī nieru toksicitāti. Grūtniecības beigās mātei un bērnam var rasties pagarināts asiņošanas laiks un aizkavēties dzemdības. Tāpēc [zāļu nosaukums] ir kontrindicēts grūtniecības pēdējā trimestra laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Oksikodona hidrohlorīds/paracetamols

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar {zāļu nosaukums} kopā ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, kas ietver ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķus, kā arī ārstēšanas pabeigšanas plānu saskaņā ar sāpju kontroles vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam bieži jāsažinās, lai izvērtētu ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību, apsvērtu ārstēšanas

pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu devu. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar oksikodonu, ieteicams devu pakāpeniski samazināt, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus. Neatbilstošas sāpju kontroles gadījumā jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

~~Ja nepieciešama ilgstoša vai atkārtota ārstēšana, jāapsver ārstēšanas īslaicīga pārtraukšana, un pacienti rūpīgi un regulāri jāuzrauga. Jebkurā gadījumā jāizvairās no straujas ārstēšanas pārtraukšanas; ieteicams pakāpeniski samazināt devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).~~

...

- 4.4. apakšpunkts

Ar opioīdu lietošanu saistītie traucējumi (ļauņprātīga lietošana un atkarība)

~~Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, oksikodonu, var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Ir zināms, ka pēc terapeitiskas opioīdu lietošanas var rasties jatrogēna atkarība.~~

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt ar opioīdu lietošanu saistītus traucējumus (*Opioid use disorder*, OUD). **Lielāka deva un ilgāks opioīdu terapijas ilgums var palielināt OUD risku.** [zāļu nosaukums] ļauņprātīga vai apzināti nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks ir palielināts pacientiem ar vielu lietošanas traucējumiem (tai skaitā alkohola lietošanas traucējumiem) individuālajā vai ģimenes (vecāku vai brāļu un māsu) anamnēzē, tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem anamnēzē (piemēram, smaga depresija, trauksme un personības traucējumi).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar {zāļu nosaukums} un ārstēšanas laikā ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients jāinformē arī par OUD riskiem un pazīmēm. Ja rodas šīs pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu.

Pacienti ir jākontrolē, vai viņiem neveidojas no zālēm atkarīgas personas uzvedība (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums pēc atkārtotas zāļu parakstīšanas). Tas ietver vienlaicīgi lietotu opioīdu un psihotropo zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) lietošanas pārskatīšanu. Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem ir jāapsver konsultācija pie atkarību speciālista.

.....

- 4.4. apakšpunkts

[...]

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Oksikodons var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot intrabiliāro spiedienu un palielinot žultsceļu simptomu un pankreatīta risku. Tāpēc pacientiem ar pankreatītu un žultsceļu slimībām oksikodons jālieto piesardzīgi.

[...]

- 4.8. apakšpunkts

Apakšpunktā c. „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” jāpievieno šāda informācija.

Zāļu atkarība

Atkārtota {zāļu nosaukums} lietošana var izraisīt atkarību pat terapeitiskās devās. Zāļu atkarības risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 4.8. apakšpunkts

OSK sadaļā „Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi” ar sastopamības biežumu „Nav zināms” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Odi sfinktera disfunkcija

- 4.9. apakšpunkts

Jāpievieno šādas pārdozēšanas pazīmes un simptomi:

Oksikodona pārdozēšanas gadījumā ir novērota toksiska leikoencefalopātija.

Paracetamols/pseidoefedrīns

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītais brīdinājums.

Launprātīgas lietošanas riski

Pseidoefedrīnam pastāv launprātīgas lietošanas risks. Palielinātas devas galarezultātā var izraisīt toksicitāti. Nepārtraukta lietošana var izraisīt toleranci, kas palielina pārdozēšanas risku. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo maksimālo devu un ārstēšanas ilgumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rizatriptāns

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

<...>

Grūtniecība

Vidēji liels datu apjoms par grūtniecēm (informācija par 300–1000 grūtniecības iznākumiem) neliecina par iedzimas anomālijas veicinošu toksicitāti pēc šo zāļu iedarbības grūtniecības pirmajā trimestrī. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par rizatriptāna lietošanu grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir ierobežoti. Ja tas ir klīniski nepieciešams, var apsvērt rizatriptāna lietošanu grūtniecības laikā.

Rizatriptāna drošums cilvēkam lietošanai grūtniecības laikā nav noteikts. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu iedarbību devās, kas pārsniedz terapeitiskās devas līmeni attiecībā uz embrija vai augļa attīstību, vai grūtniecības gaitu, dzemdībām un pēcdzemdību attīstību.

Tā kā pētījumi par dzīvnieku reproduktivitāti un attīstību ne vienmēr paredz cilvēka atbildreakciju, <zāļu nosaukums> grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar žurkām liecināja par ļoti augstu rizatriptāna pāreju pienā. Īslaicīga, ļoti neliela ķermeņa masas samazināšanās mazuļiem zīdīšanas laikā tika novērota tikai tad, ja sistēmiskā iedarbība mātei bija ievērojami lielāka nekā maksimālais iedarbības līmenis cilvēkiem. Datu par cilvēkiem nav.

Rizatriptāns zemā koncentrācijā izdalās cilvēka pienā, un vidējā relatīvā deva, ko saņem zīdains, ir mazāka par 1 % (mazāka par 6 % sliktākā scenārija gadījumā, pamatojoties uz C_{max} mātes pienā). Tādēļ Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, rizatriptāns jānozīmē ar piesardzību. Iedarbību uz zīdaini vajag var mazināt, **12** 24 stundas pēc rizatriptāna lietošanas atturoties no barošanas ar krūti.

Tramadols

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums] kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, kas ietver ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķus, kā arī ārstēšanas pabeigšanas plānu saskaņā ar sāpju kontroles vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam bieži jāsažinās, lai izvērtētu ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību, apsvērtu ārstēšanas pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu devas. Ja pacientam vairs nav nepieciešama terapija ar tramadolu, var būt ieteicams devu pakāpeniski samazināt, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus. Neatbilstošas sāpju kontroles gadījumā jāapsver hiperalģēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 4.4. apakšpunkts

Esošais brīdinājums jāgroza, kā norādīts tālāk (esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums attiecīgi jāaizstāj ar šādu rindkopu).

Tolerance un opioīdu lietošanas traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, tādus kā [zāļu nosaukums], var attīstīties tolerance, fiziska un psiholoģiska atkarība, kā arī opioīdu lietošanas traucējumi (Opioid Use Disorder — OUD). Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt opioīdu lietošanas traucējumus (OUD). Lielāka deva un ilgāks opioīdu terapijas ilgums var palielināt OUD attīstības risku. Launprātīga vai apzināti nepareiza [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks ir palielināts pacientiem, kuriem personiskajā vai ģimenes

anamnēzē (vecākiem vai brāļiem/māsām) ir bijuši vielu lietošanas traucējumi (ieskaitot alkohola lietošanas traucējumus), pašreizējiem tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smaga depresija, trauksme un personības traucējumi) anamnēzē.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums] un ārstēšanas laikā ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients jāinformē arī par OUD riskiem un pazīmēm. Ja rodas šīs pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu.

Pacienti ir jākontrolē, vai viņiem nerodas no zālēm atkarīgas personas uzvedība (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums pēc atkārtotas zāļu parakstīšanas). Tas ietver arī opioīdu un psihoaktīvu zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) vienlaicīgas lietošanas pārskatīšanu. Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultācija pie atkarību speciālista.

- 4.8. apakšpunkts

Zem tabulas, kurā apkopotas blakusparādības, jāpievieno tālāk norādītā rindkopa.

Zāļu atkarība

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt zāļu atkarību pat terapeitiskās devās. Zāļu atkarības risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kvetiapīns

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Uzreiz pēc esošā brīdinājuma par ļaundabīgo neuroleptisko sindromu jāpievieno šāds brīdinājums:

Serotonīna sindroms

[Zāļu nosaukums] un citu serotonīnergisku līdzekļu, tādu kā MAO inhibitoru, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI) vai triciklisko antidepresantu vienlaicīga lietošana var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja vienlaicīga ārstēšana ar citiem serotonīnergiskiem līdzekļiem ir klīniski pamatota, ieteicams rūpīgi novērot pacientu — it īpaši terapijas uzsākšanas un devas palielināšanas laikā. Serotonīna sindroma simptomi ir psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, neiromuskulāras patoloģijas un/vai gastrointestināli simptomi.

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

- 4.5. apakšpunkts

Uzreiz pēc esošā brīdinājuma, ka kvetiapīns piesardzīgi jālieto kombinācijā ar citām centrālās iedarbības zālēm, jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Kvetiapīns jālieto piesardzīgi kombinācijā ar serotonīnērgiskiem līdzekļiem, tādiem kā MAO inhibitori, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI), serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) vai tricikliskie antidepresanti, jo palielinās serotonīna sindroma — potenciāli dzīvībai bīstama stāvokļa — risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paracetamols/tramadols

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un tās pārtraukšana

Pirms uzsākt ārstēšanu ar [Zāļu nosaukums], kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, tai skaitā ārstēšanas ilgumu, mērķiem un pabeigšanas plānu saskaņā ar sāpju kontroles vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam bieži jāsažinās, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu tās pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu zāļu devu. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar tramadolu, ieteicams devu samazināt pakāpeniski, lai nepieļautu zāļu atcelšanas simptomus. Ja netiek nodrošināta pietiekama sāpju kontrole, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāgroza tālākminētajā veidā (attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar kādu no nākamajām piemērotajām rindkopām):

Tolerance un opioīdu lietošanas izraisīti traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)

Pēc atkārtotas opioīdu, piemēram, [Zāļu nosaukums], lietošanas var rasties tolerance, fiziska un psiholoģiska atkarība un opioīdu lietošanas izraisīti traucējumi (opioid use disorder; OUD). Atkārtota [Zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt OUD. Lielākas devas un ilgstošāka opioīdu terapija var palielināt OUD rašanās risku. Launprātīga vai apzināti nepareiza [Zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt pārdozēšanu un (vai) nāvi. Lielāks OUD risks ir pacientiem, kuriem personīgajā vai ģimenes (vecāki, brāļi vai māsa) anamnēzē ir bijuši dažādu vielu (arī alkohola) lietošanas izraisīti traucējumi, pašreizējiem tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem anamnēzē (piemēram, smaga depresija, trauksme un personības traucējumi).

Pirms uzsākt ārstēšanu ar [Zāļu nosaukums] un ārstēšanas laikā ar pacientu jāsažināto ārstēšanas mērķi un tās pārtraukšanas plāns (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu un arī ārstēšanas laikā pacients jāinformē par OUD risku un pazīmēm. Ja rodas šādas pazīmes, pacientam jāiesaka sazināties ar ārstu.

Pacientiem ir jākontrolē, vai viņiem neveidojas no zālēm atkarīgas personas uzvedība, piemēram, pāragsr lūgums pēc atkārtotas zāļu parakstīšanas. Tas ietver arī citu vienlaikus

lietojamo opioīdu un psihoaktīvo zāļu, piemēram, benzodiazepīnu, lietošanas uzraudzību. Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem jāapsver atkarību speciālista konsultācijas nepieciešamība.

- 4.8. apakšpunkts

Nākamā rindkopa jāpievieno zem tabulas vai blakusparādību apkopojuma, kā norādīts tālāk:

Zāļu atkarība

Atkārtota [Zāļu nosaukums] lietošana var radīt atkarību no zālēm, pat lietojot terapeitiskas devas. Risks, ka radīsies atkarība no zālēm, var mainīties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, zāļu devām un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 1) Atjauninājumi, kas jāpievieno tekstam par mijiedarbību ar gabapentinoīdiem;

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību. Ja zāļu apraksta 4.5 apakšpunktā jau ir iekļauts formulējums, kas identisks tekstam “Vienlaicīga <Zāļu nosaukums> un [...] lietošana var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, ļoti izteiktu sedāciju, komu vai nāvi”, jauno ieteikto tekstu (t. i., “gabapentinoīdu (gabapentīnu un pregabalīnu)”) var pievienot jau esošajam teikumam. Ja iepriekšējam teikumam identisks formulējums zāļu apraksta 4.5 apakšpunktā vēl nav iekļauts, jauno ieteikto teikumu var iekļaut tieši pēc jebkura jau esošā formulējuma attiecībā uz mijiedarbību ar citām centrālas iedarbības zālēm, kuras var pastiprināt ietekmi uz CNS (piemēram, tieši pēc teksta “Ja <Zāļu nosaukums> tiek lietots vienlaikus ar citām centrālas iedarbības zālēm vai alkoholiskajiem dzērieniem, jāņem vērā pastiprināta ietekme uz CNS (skatīt 4.8. apakšpunktu)”).

Vienlaicīga <Zāļu nosaukums> un eitu zāļu, kas nomāc centrālo nervu sistēmu [...] un gabapentinoīdu (gabapentīna un pregabalīna) lietošana var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dzilu sedāciju, komu vai nāvi.