



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/303268/2020 Corr<sup>2</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Jauns zāļu apraksta formulējums — izraksti no *PRAC* ieteikumiem par signāliem

Pieņemts *PRAC* sēdē 2020. gada 11.–14. maijā

Zāļu aprakstu frāzes šajā dokumentā ir iegūtas no dokumenta „*PRAC* ieteikumi par signāliem”, kas satur pilnu tekstu par *PRAC* ieteikumiem zāļu informācijas atjaunināšanai, kā arī dažas vispārīgas vadlīnijas par darbu ar signāliem. Tas ir atrodams [šeit](#) (tikai angļu valodā).

Zāļu aprakstam pievienotais jaunais teksts ir pasvītrots. Pašreizējais teksts, kas tiks dzēsts, ir pārsvītrots.

### 1. Baricitinibs – divertikulīts (EPITT Nr. 19496)

#### 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: nesteroīdajiem 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

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

<sup>2</sup> Some minor amendments were implemented in the product information for hormone replacement therapy (HRT) on 3 August 2020.



## Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms *Olumiant* lietošanas

[...]

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms ārstēšanas ar *Olumiant* un tās laikā, ja Jums:

[...]

- ir bijis divertikulīts (resnās zarnas iekaisuma veids) vai čūlas kuņģī vai zarnās (skatīt 4. punktu).

Ja novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu:

- stipras sāpes vēderā, īpaši kopā ar drudzi, sliktu dūšu un vemšanu.

Citas zāles un *Olumiant*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pirms *Olumiant* lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat:

- zāles, kas var paaugstināt divertikulīta risku, piemēram, nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (šīs zāles parasti lieto muskuļu vai locītavu sāpju un/vai iekaisuma ārstēšanai) un/vai opioīdus (tos lieto stipru sāpju ārstēšanai), un/vai kortikosteroīdus (tos parasti lieto iekaisuma stāvokļu ārstēšanai) (skatīt 4. punktu).

4. Iespējamās blakusparādības

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

[...]

- divertikulīts (sāpīgs zarnu gļotādā esošo mazo kabatiņu iekaisums)

## **2. Buprenorfīns; buprenorfīns, naloksons – zāļu savstarpējā mijiedarbība ar serotonēriskām zālēm, kas izraisa serotonīna sindromu (EPITT Nr. 19475)**

### Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Serotonīna sindroms

Lietojot [zāļu nosaukums] vienlaicīgi ar citiem serotonēriskiem 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 serotonēriskiem 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:

- serotonerģiskām 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).

### **Lietošanas instrukcija**

#### 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, ja:

- Jums ir depresija vai cits stāvoklis, ko ārstē ar antidepresantiem.  
Šo zāļu lietošana kopā ar [zāļu nosaukums] var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt "Citas zāles un [zāļu nosaukums]").

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt [zāļu nosaukums] blakusparādības un dažkārt var izraisīt ļoti smagas reakcijas. Nelietojiet nekādas citas zāles vienlaicīgi ar [zāļu nosaukums], ja neesat iepriekš konsultējies ar ārstu, jo īpaši:

- antidepresantus, piemēram, moklobemīdu, tranilcipromīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu, duloksetīnu, venlafaksīnu, amitriptilīnu, doksepīnu vai trimipramīnu. Šīs zāles var mijiedarboties ar [zāļu nosaukums], un Jums var rasties tādi simptomi kā neapzinātas, ritmiskas muskuļu kontrakcijas, arī to muskuļu, kas kontrolē acu kustības, uzbudinājums, halucinācijas, koma, pārmērīga svīšana, trīce, pastiprināti refleksi, paaugstināts muskuļu sasprindzinājums, ķermeņa temperatūra virs 38 °C. Ja Jums rodas šādi simptomi, konsultējieties ar ārstu.

### 3. Hormonu aizstājterapija (HAT)<sup>3</sup> – jauna informācija par zināmu krūts vēža risku (EPITT Nr. 19482)

Jaunais teksts ir treknrakstā un pasvītrots.

#### Ierosinātie grozījumi tikai estrogēnu saturošu un kombinētu estrogēnu un progesteragēnu saturošu HAT līdzekļu pamata zāļu aprakstā (ZA) un lietošanas instrukcijā (LI)

##### 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-progesteragēnu saturošas zāles un, iespējams, arī vai tikai estrogēnu saturošo HAT, un risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

###### Kombinēta estrogēna-progesteragēna terapija

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

###### Tikai estrogēnu saturoša HAT<sup>4</sup>

- [...] Novērojamos pētījumos galvenokārt ziņots par mazliet paaugstinātu krūts vēža diagnozes risku, kas ir ievērojami mazāks nekā estrogēnu-progesteragēna kombināciju lietotājām (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 progesteragēnu kombinācijas lietotājām.
- [...]
- **Sniegts absolūtā riska aprēķins, kas balstīts uz** Sniegti lielākā randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma (*WHI* pētījuma) un **lielākās** lielākā epidemioloģiskā prospektīvo **epidemioloģisko** pētījuma **metaanalīzes rezultātiem** (*MWS*) rezultāti.

<sup>3</sup> Hlortriazēns; konjugētie estrogēni; konjugētie estrogēni, bazedoksifēns; dienestrols; dietilstilbestrols; estradiols; estradiols, noretisterons; estriols; estrons; etinilestradiols; metalenestriols; moksestrols; promestriēns; tibolons

<sup>4</sup> Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

Miljons sievietes Lielākā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzē

### **Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

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

\* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem **Anglijā 2015. gadā** attīstītajās valstīs **sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

# 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/m<sup>2</sup>)**

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

\* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem **Anglijā 2015. gadā** sievietēm ar **KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

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

## **HAT līdzekļu pamata LI**

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

[...]

### **Krūts vēzis**

Pierādījumi liecina **uzrāda**, ka kombinētu estrogēnu-progestagēnu saturošu zāļu ~~iespējams, arī~~ **vai** tikai estrogēnu saturošas **hormonu aizstājterapijas (HAT)** lietošana palielina krūts vēža risku. Papildu risks ir atkarīgs no tā, cik ilgi Jūs ~~saņemat~~ **lietojat** HAT. Papildu risks kļūst skaidrs ~~dažu~~ **3 lietošanas** gadu laikā. ~~Taču tas normalizējas dažu gadu (ne vairāk kā 5 gadu) laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.~~ **Pēc HAT pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazināsies, bet risks var saglabāties 10 vai vairāk gadu, ja esat HAT lietojusi ilgāk nekā 5 gadus.**

*{Papildinformācija par tikai estrogēnu saturošām zālēm}*

Sievietēm, kurām ir izoperēta dzemde un kuras saņem tikai estrogēnu saturošu HAT 5 gadu periodā, krūts vēža riska palielināšanās nav konstatēta vai tā ir neliela.

### Salīdzinājums

Grupā ar 50–~~54~~~~79~~ gadus vecām sievietēm, kuras nelieto HAT, 5 gadu laikā krūts vēzis tiks diagnosticēts vidēji ~~9~~~~13~~ līdz 17 sievietēm no 1000.

**Grupā ar 50 gadus vecām sievietēm, kuras sāk lietot tikai estrogēnu saturošu HAT 5 gadus, būs 16–17 vēža gadījumu uz 1000 lietotājām (tas ir, papildus 0–3 gadījumi).**

Grupā ar 50–79 gadus vecām sievietēm, kuras **sāk lietot** ~~lieto~~ estrogēnu-progestagēnu saturošu HAT 5 gadus, būs ~~21~~~~13~~~~23~~ ~~gadījumi~~ gadījums uz 1000 lietotājām (tas ir, papildus 4–~~6~~~~8~~ gadījumi).

**Grupā ar 50–59 gadus vecām sievietēm, kuras nelieto HAT, 10 gadu laikā krūts vēzis tiks diagnosticēts vidēji 27 sievietēm no 1000.**

**Grupā ar 50 gadus vecām sievietēm, kuras sāk lietot tikai estrogēnu saturošu HAT 10 gadus, būs 34 vēža gadījumu uz 1000 lietotājām (tas ir, papildus 7 gadījumi).**

**Grupā ar 50 gadus vecām sievietēm, kuras sāk lietot estrogēnu-progestagēnu saturošu HAT 10 gadus, būs 48 vēža gadījumu uz 1000 lietotājām (tas ir, papildus 21 gadījums).**

## 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.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Ar sistēmisku HAT saistīta zāļu klases ietekme

##### Krūts vēža risks

- Sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu un progestagēnu ārstēšanu vairāk nekā 5 gadus, ziņots par divreiz lielāku krūts vēža risku.
- Jebkurš palielināts risks, ārstējot tikai ar estrogēnu, ir ievērojami zemāks nekā estrogēnu un progestagēnu kombinācijas lietotājām.
- Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skat. 4.4. apakšpunktu).
- Sniegti lielākā nejausinātā placebo kontrolētā pētījuma (*WHI* pētījuma) un lielākā epidemioloģiskā pētījuma (*MWS*) rezultāti.

**Miljons sieviešu pētījums — Izvērtētais krūts vēža papildu risks pēc 5 gadus ilgas lietošanas**

Vecuma diapazons (gadi)	Papildu gadījumi uz 1000 personām, kas nekad nav lietojušas HAT 5 gadu periodā* <sup>[1]</sup>	Riska attiecība un 95 %TI#	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI)
<b>Tikai estrogēnu saturoša HAT</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

# Vispārējā riska attiecība. Riska attiecība nav nemainīga, bet palielinās, pieaugot lietošanas ilgumam. Piezīme. Ņemot vērā, ka krūts vēža biežums ES valstīs atšķiras, proporcionāli mainās arī krūts vēža papildu gadījumu skaits.

#### **ASV WHI pētījumi — krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem.**

Vecuma diapazons (gadi)	Biežums uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gados	Riska attiecība un 95 %TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI)
<b>CEE tikai estrogēns</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* <sup>[2]</sup>

### **HAT pamata LI. Pielikums**

2. Kas Jums jāzina pirms <X> lietošanas

[...]

#### **HAT un vēzis**

Šādi riski attiecas uz **hormonu aizstājterapijas (HAT)** zālēm, kas cirkulē asinīs. Tomēr <X> ir paredzēta lokālai terapijai makstī, un uzsūkšanās asinīs ir ļoti zema. Maz iespējams, ka turpmāk minētie stāvokļi pasliktināsies vai atgriezīsies ārstēšanas ar <X> laikā, bet, ja Jums rodas bažas, sazinieties ar ārstu.

#### **Krūts vēzis**

Pierādījumi liecina, ka kombinēta estrogēna-progestagēna lietošana un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošu HAT lietošana **<X> lietošana nepalielina krūts vēža risku sievietēm, kurām agrāk nav bijis krūts vēzis. Nav zināms, vai <X> var droši lietot sievietēm, kurām agrāk ir bijis krūts vēzis.** Papildu risks ir atkarīgs no tā, cik ilgi jūs lietojat HAT. Papildu risks kļūst skaidrs dažu gadu laikā. Taču tas normalizējas dažu gadu (ne vairāk kā 5 gadu) laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4. Iespējamās blakusparādības

Par tālāk norādītajām saslimšanām tiek biežāk ziņots sievietēm, kuras lieto HAT zāles, kas cirkulē asinīs, salīdzinot ar sievietēm, kas nelieto HAT. Šie riski mazāk attiecas uz vagināli ievadamajām estrogēna terapijām, piemēram, <X>:

- krūts vēzis;

### **Ierosinātie grozījumi *Duavive* (konjugēti estrogēni/bazedoksifēns) ZA un LI**

#### **ZA**

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### **Krūts vēzis**

<sup>[1]</sup> \* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem attīstītajās valstīs.

<sup>[2]</sup> \* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kurām nav vērojams krūts vēža riska pieaugums

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

[...]

Novērojošos 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 kļūst 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 **e**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 epidemioģisko pētījuma (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)
<b>Tikai KE estrogēns</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

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

Miljons sievietes **Lielākā prospektīvu epidemioloģisko pētījumu metaanalīze pētījums** (estradiola monoterapijas grupa) —

**Aprēķinātais sagaidāmais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

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

\* 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/m<sup>2</sup>)**

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

**\* 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.**

## **LI**

2. Kas Jums jāzina pirms *DUAVIVE* lietošanas

[...]

### ***DUAVIVE* un vēzis**

#### ***Krūts vēzis***

Pierādījumi liecina **uzrāda**, ka estrogēnu monoterapijas lietošana **hormonu aizstājterapijai (HAT)**, iespējams, paaugstina krūts vēža risku. Papildu risks ir atkarīgs no tā, cik ilgi Jūs saņemat **lietojat** HAT. Papildu risks kļūst skaidrs **dažu 3 lietošanas** gadu laikā. Taču tas normalizējas **dažu gadu (ne vairāk kā 5 gadu)** laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas. **Pēc HAT pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazināsies, bet risks var saglabāties 10 vai vairāk gadu, ja esat HAT lietojusi ilgāk nekā 5 gadus.** Sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu HAT monoterapijā 5 gadus, krūts vēža risks nepaaugstinās vai paaugstinās tikai nedaudz.

[...]

## **Ierosinātie grozījumi tibolona ZA un LI**

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

## **4. Mirtazapīns – amnēzija (EPITT Nr. 19506)**

### **Zāļu apraksts**

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību tabula – nervu sistēmas traucējumi

Biežums "bieži": **amnēzija\***

**\* Vairumā gadījumu pacienti atveseļojas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.**

## Lietošanas instrukcija

### 4. Iespējamās blakusparādības

Biežums "bieži": atmiņas traucējumi, kas vairumā gadījumu pazūd, pārtraucot ārstēšanu.

## 5. Mirtazapīns – zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) (EPITT Nr. 19565)

### Zāļu apraksts

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Smažas 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

## Lietošanas instrukcija

### 2. Kas Jums jāzina pirms <mirtazapīna> lietošanas

**NELIETOJIET <mirtazapīnu> VAI PIRMS TĀ LIETOŠANAS PASTĀSTIET ĀRSTAM:**

ja Jums jebkad ir radušies smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļi un/vai pušumi mutes dobumā pēc <mirtazapīna> vai citu zāļu lietošanas.

Īpaša piesardzība, lietojot <mirtazapīnu>, ir nepieciešama:

Saistībā ar <mirtazapīna> lietošanu ziņots par smagām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*), toksisku epidermas nekrolīzi (*TEN*) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un

sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Pārtrauciet <mirtazapīna> lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām.

Ja Jums jebkad ir bijušas smagas ādas reakcijas, ārstēšanu ar <mirtazapīnu> nedrīkst atsākt.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Pārtrauciet mirtazapīna lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums radusies kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

Biežums nav zināms:

- sarkanīgi pleķi uz rumpja, kas ir kā koncentriski (mērķim līdzīgi) vai apaļi plankumi, bieži ar pūšļiem vidū, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Šie nopietnie izsitumi uz ādas var rasties pēc drudža un gripai līdzīgiem simptomiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai zāļu izraisīts hipersensitivitātes sindroms).

## **6. Sertralīns – mikroskopisks kolīts (EPITT Nr. 19513)**

### **Zāļu apraksts**

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Biežums "nav zināmi": mikroskopisks kolīts

### **Lietošanas instrukcija**

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem  
resnās zarnas iekaisums (kas izraisa caureju)