



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/240300/2025  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

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

Pieņemts *PRAC* sēdē 2025. gada 7.–10. jūlijā

Šajā dokumentā iekļautais zāļu apraksta formulējums ir iegūts no dokumenta "*PRAC* ieteikumi par signāliem", kas satur *PRAC* ieteikumu pilnu tekstu attiecībā uz zāļu informācijas atjaunināšanu, kā arī dažus vispārīgus norādījumus par signālu apstrādi. Tas ir atrodams tīmekļa vietnē [PRAC recommendations on safety signals](#) (tikai angļu valodā).

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

### **1. Ciltakabtagēna autoleicels; idekabtagēna vikleicels; tisagenlekleicels — progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (*EPITT* Nr. 20153)**

#### ***Kymriah***

#### **Zāļu apraksts**

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Seroloģiskā testēšana

Pagaidām nav pieredzes par *Kymriah* ražošanu pacientiem ar pozitīvu HBV, HCV un HIV testu.

Pirms šūnu savākšanas ražošanas vajadzībām ir jāveic HBV, HCV un HIV skrīnings saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. ~~B-hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija var rasties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm pret B šūnām un var izraisīt fulminantu hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.~~

##### Vīrusu reaktivācija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas vērstas pret B šūnām, ir iespējama B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija, un tas var izraisīt fulminantu hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

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



Pacientiem, kurus ārstēja ar *Kymriah* un kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu arī ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, ir ziņots par *John Cunningham* (JC) vīrusa reaktivāciju, kas izraisa progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu.

### **Abecma**

#### **Zāļu apraksts**

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vīrusu reaktivācija

[...]

Pacientiem, kurus ārstēja ar *Abecma* un kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu arī ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, ir ziņots par *John Cunningham* (JC) vīrusa reaktivāciju, kas izraisa progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML).

### **Carvykti**

#### **Zāļu apraksts**

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vīrusu reaktivācija

[...]

Pacientiem, kurus ārstēja ar *CARVYKTI* un kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu arī ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, ir ziņots par *John Cunningham* (JC) vīrusa reaktivāciju, kas izraisa progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu.

## **2. Klozapīns — zināmā neitropēnijas/agranulocitozes riska jauns aspekts ar iespējamu ietekmi uz riska mazināšanas pasākumiem (EPITT Nr. 20141)**

#### **Zāļu apraksts**

##### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

(..)

[Zāļu nosaukums] var izraisīt agranulocitozi. Šīs zāles drīkst lietot tikai pacienti:

- ar šizofrēniju, kuriem nav atbildes reakcijas uz antipsihotisko līdzekļu lietošanu vai ir to nepanesība;
- vai ar psihozi Parkinsona slimības gadījumā, ja citas ārstēšanas stratēģijas ir bijušas nesekmīgas (skatīt 4.1. apakšpunktu),
- kuriem sākotnēji ir normāls ~~leikocītu skaits (balto asins šūnu skaits);~~  **$3500/\text{mm}^3 (\geq 3,5 \times 10^9/\text{l})$  un  $\text{ANS} \geq 2000/\text{mm}^3 (\geq 2,0 \times 10^9/\text{l})$  un neitrofilo leikocītu skaits (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits;  $\text{ANS}) \geq 1500/\text{mm}^3 (1,5 \times 10^9/\text{l})$  vispārējā populācijā un  $\geq 1000/\text{mm}^3 (1,0 \times 10^9/\text{l})$  pacientiem ar apstiprinātu labdabīgu etnisko neitropēniju (LEN) un**

- kuriem ~~balto asins šūnu (WBC) skaitu un~~ absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (ANS) iespējams noteikt regulāri pēc šādas shēmas: vienu reizi nedēļā terapijas pirmajās 18 nedēļās, ~~un pēc tam vismaz vienu reizi ik pēc 4 nedēļām visu ārstēšanas laiku~~ tad vienu reizi mēnesī nākamās 34 nedēļas (t. i., līdz pirmā ārstēšanas gada beigām). Pēc 12 mēnešiem, ja pirmajā gadā nav bijusi neitropēnija, ANS kontroles biežums jāsamazina līdz vienai reizei 12 nedēļās. Pēc 24 mēnešiem ANS ir jānosaka vienu reizi gadā, ja iepriekšējo divu gadu laikā nav bijusi neitropēnija. Ja ārstēšanas laikā ir bijusi neliela neitropēnija, kas pēc tam ir stabilizējusies un/vai izzudusi, visu ārstēšanas laiku ANS jākontrolē vienu reizi mēnesī. Ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi (piemēram, drudzis, rīkles iekaisums, mutes/rīkles čūlas), nekavējoties jānosaka ANS. Papildu ANS analīze jāapsver gados vecākiem pacientiem un pēc valproiskābes pievienošanas klozapīnam, īpaši sākotnējā periodā. ~~Kontrole ir jāturpina visu ārstēšanas laiku un 4 nedēļas pēc pilnīgas [zāļu nosaukums] lietošanas pārtraukšanas.~~ (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Ārstiem, kas izraksta zāles, pilnībā jāievēro nepieciešamie drošuma pasākumi. Katrā konsultācijā pacientam, kurš saņem [zāļu nosaukums], jāatgādina nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu, ja rodas jebkāda veida infekcija. Īpaša uzmanība jāpievērš gripai līdzīgām sūdzībām, piemēram, drudzim vai rīkles iekaisumam un citām infekcijas pazīmēm, kas var liecināt par neitropēniju.

[Zāļu nosaukums] jāizsniedz stingrā medicīniskā uzraudzībā saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

[...]

## 4.2. Devas un lietošanas veids

[...]

Ārstēšanu ar [zāļu nosaukums] drīkst uzsākt tikai pacientiem, kam leukocītu skaits  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) un ANS ir  $\geq 152000/\text{mm}^3$  ( $1,52 \times 10^9/\text{l}$ ) standartizētās normas robežās.

[...]

## 4.4. Īpaši brīdinājumi un īpaša piesardzība lietošanā

Agranulocitoze

[Zāļu nosaukums] var izraisīt agranulocitozi. Agranulocitozes sastopamība un mirstības rādītājs pacientiem, kuriem attīstās agranulocitoze, ir ievērojami samazinājies kopš leukocītu skaita un ANS kontroles ieviešanas. Tāpēc šādi piesardzības pasākumi ir obligāti un būtu jāveic saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem. Ar [zāļu nosaukums] saistītā riska dēļ šīs zāles drīkst lietot tikai pacienti, kuriem ārstēšana ir indicēta 4.1. apakšpunktā (Terapeitiskās indikācijas) minētajiem traucējumiem un:

- kuriem sākotnēji ir normāls leukocītu skaits (~~balto asins šūnu skaits  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) un ANS  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ )~~), un neitrofilo leukocītu skaits (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; ANS)  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) vispārējā populācijā un  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) pacientiem ar apstiprinātu labdabīgu etnisko neitropēniju (LEN) un
- kuriem leukocītu skaits un ANS regulāri var noteikt vienu reizi nedēļā pirmās 18 nedēļas, ~~un un pēc tam ar vismaz 4 nedēļu intervālu.~~ Kontrole jāturpina visu ārstēšanas laiku un četras

nedēļas pēc pilnīgas [zāļu nosaukums] lietošanas pārtraukšanas pēc tam vienu reizi mēnesī nākamās 34 nedēļas. Pēc 12 mēnešiem, ja pirmajā gadā nav bijusi neitropēnija, ANS ir jākontrolē ik pēc 12 nedēļām. Pēc 24 mēnešiem, ja iepriekšējos divos gados nav bijusi neitropēnija, ANS ir jānosaka tikai vienu reizi gadā. Ja ārstēšanas laikā ir radusies neliela neitropēnija, kas pēc tam ir stabilizējusies un/vai izzudusi, visu ārstēšanas laiku ANS jākontrolē vienu reizi mēnesī.

Pirms klozapīna terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic asins analīze (skatīt „agranulocitoze”), kā arī jāievāc anamnēzes dati un jāveic fizikāla izmeklēšana. [...]

Ārstiem, kas izraksta zāles, pilnībā jāievēro nepieciešamie drošuma pasākumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstiem pēc iespējas jāpārliecinās, ka pacientam iepriekš nav bijusi nevēlama hematoloģiska reakcija uz klozapīnu, kuras dēļ būtu jāpārtrauc tā lietošana. Receptes nedrīkst izsniegt uz laiku, kas ilgāks par intervālu starp divām asins analīzēm.

Tūlītēja [zāļu nosaukums] lietošanas pārtraukšana ir obligāta, ja ~~leikocītu skaits ir mazāks par  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ )~~ vai ANS jebkurā brīdī [zāļu nosaukums] terapijas laikā ir mazāks par  $10500/\text{mm}^3$  ( $1,05 \times 10^9/\text{l}$ ).

Pacientiem, kuriem [zāļu nosaukums] lietošana ir pārtraukta samazināta ~~WBC~~ ANS dēļ, nedrīkst atkārtoti lietot [zāļu nosaukums].

Katrā konsultācijā pacientam, kurš saņem [zāļu nosaukums], jāatgādina, ka tad, ja sāk attīstīties kāda veida infekcija, nekavējoties ir jāsazinās ar ārstējošo ārstu. Īpaša uzmanība jāpievērš gripai līdzīgām sūdzībām, piemēram, drudzim vai rīkles iekaisumam, un citām infekcijas pazīmēm, kas var liecināt par neitropēniju. Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē, ka gadījumā, ja rodas kāds no šiem simptomiem, viņiem nekavējoties jāveic asins šūnu skaita novērtējums. Ārsti, kuri izraksta zāles, tiek aicināti reģistrēt visu pacientu asins analīžu rezultātus un veikt visus nepieciešamos pasākumus, lai novērstu nejaušu atkārtotu zāļu lietošanu šiem pacientiem nākotnē.

Pacientus, kuriem anamnēzē ir primāri kaulu smadzeņu darbības traucējumi, drīkst ārstēt tikai tad, ja ieguvums atsver risku. Hematologam viņi rūpīgi jāpārbauda pirms [zāļu nosaukums] lietošanas uzsākšanas.

Pacientiem ar labdabīgu etnisko neitropēniju (LEN) jāpievērš īpaša uzmanība, un viņiem [zāļu nosaukums] lietošanu drīkst uzsākt ar hematologa piekrišanu (skatīt sadaļu “Pacienti ar labdabīgu etnisko neitropēniju (BEN)”).

#### ~~WBC skaitīšana un ANS kontrole~~

~~WBC un~~ Pilna asins aina jānosaka 10 dienu laikā pirms [zāļu nosaukums] terapijas uzsākšanas, lai nodrošinātu, ka zāles saņems tikai pacienti, kam ~~normālu leikocītu skaitu un ANS (leikocītu skaits —  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ )) un ANS ir  $>201500/\text{mm}^3$  ( $12,59 \times 10^9/\text{l}$ ))~~. Pēc [zāļu nosaukums] terapijas uzsākšanas ~~leikocītu skaits un ANS ir jākontrolē vienu reizi nedēļā pirmās 18 nedēļas un vismaz ar četri nedēļu intervāliem pēc tam vienu reizi mēnesī nākamās 34 nedēļas. Pēc 12 mēnešiem, ja pirmajā gadā nav bijusi neitropēnija, ANS ir jākontrolē ik pēc 12 nedēļām. Pēc 24 mēnešiem, ja iepriekšējos~~

divos gados nav bijusi neitropēnija, ANS ir jānosaka tikai vienu reizi gadā. Ja ārstēšanas laikā ir radusies neliela neitropēnija, kas pēc tam ir stabilizējusies un/vai izzudusi, visu ārstēšanas laiku ANS jākontrolē vienu reizi mēnesī.

Kontrole jāturpina visu ārstēšanas laiku, kā norādīts iepriekš, un četras nedēļas pēc [zāļu nosaukums] lietošanas pilnīgas pārtraukšanas vai līdz tiek konstatēta hematoloģiska atveseļošanās (skatīt tālāk "Mazs ~~ANSleikocītu skaits/ANS~~"). Katrā konsultācijā pacientam jāatgādina nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu, ja rodas jebkāda veida infekcija, drudzis, rīkles iekaisums vai citi gripai līdzīgi simptomi.

~~Leikocītu skaits un d~~Ja rodas infekcijas simptomi vai pazīmes, nekavējoties jānosaka pilna asins aina.

#### Mazs leikocītuskaits/ANS

Ja [zāļu nosaukums] terapijas laikā ~~leikocītu skaits samazinās līdz  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ )— $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) vai ANS samazinās līdz  $201500/\text{mm}^3$  ( $12,50 \times 10^9/\text{l}$ )— $151000/\text{mm}^3$  ( $1,01,5 \times 10^9/\text{l}$ ), hematoloģiskie novērtējumi jāveic vismaz divas reizes nedēļā, līdz pacienta ~~leikocītu skaits un ANS~~ stabilizējas  $3000$ – $3500/\text{mm}^3$  ( $3,0$ – $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) un  $10500$ – $152000/\text{mm}^3$  ( $1,05$ – $12,50 \times 10^9/\text{l}$ ) diapazonā vai ir lielāks. Pēc stabilizēšanās un/vai atjaunošanās ANS jākontrolē vienu reizi mēnesī visu ārstēšanas laiku.~~

Ja ~~leikocītu skaits ir mazāks par  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) vai ANS~~ [zāļu nosaukums] terapijas laikā ir mazāks par  $10500/\text{mm}^3$  ( $1,05 \times 10^9/\text{l}$ ), [zāļu nosaukums] lietošana nekavējoties ir jāpārtrauc.

Pēc tam katru dienu ir jānosaka~~leikocītu skaits~~BC pilna asinsaina un pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas gripai līdzīgi simptomi vai citi simptomi, kas liecina par infekciju. Ieteicams apstiprināt hematoloģiskās vērtības, veicot divas asins analīzes divas dienas pēc kārtas; tomēr [zāļu nosaukums] lietošana jāpārtrauc pēc pirmās asins analīzes.

Pēc [zāļu nosaukums] lietošanas pārtraukšanas hematoloģiskais stāvoklis jākontrolē, līdz notiek hematoloģiska atveseļošanās.

#### **1. tabula.** Pasākumi, kas jāveic vispārējā populācijā saistībā ar [zāļu nosaukums] lietošanu atkarībā no ANS vērtībām

| Asins šūnu skaits                                                    |                                                                            | Nepieciešamā rīcība                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leikocīti/ $\text{mm}^3$<br>(/l)                                     | ANS/ $\text{mm}^3$ (/l)                                                    |                                                                                                                                             |
| $\geq 3500$<br>( $\geq 3,5 \times 10^9$ )                            | $\geq 152000$<br>( $\geq 12,50 \times 10^9$ )                              | Turpināt ārstēšanu ar [zāļu nosaukums]                                                                                                      |
| <del>3000–3500</del><br>( $3,0 \times 10^9$ –<br>$3,5 \times 10^9$ ) | <del>10500–152000</del><br>( $1,05 \times 10^9$ –<br>$12,50 \times 10^9$ ) | Turpināt ārstēšanu ar [zāļu nosaukums], ņemt asins paraugus divas reizes nedēļā, līdz skaits stabilizējas vai palielinās, <u>un tad pēc</u> |

|                                                              |                                 |                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |                                 | <u>ANS stabilizēšanās un/vai atjaunošanās — vienu reizi mēnesī.</u>                                                                                                                                        |
| <del>&lt;3000</del><br>( <del>&lt;3,0×10<sup>9</sup></del> ) | <10500 (<1,05×10 <sup>9</sup> ) | Nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar [zāļu nosaukums], katru dienu ņemt asins paraugu, līdz hematoloģiskās novirzes ir izzudušas, novērot, vai nerodas infekcija. Nepakļaut pacientu atkārtotai iedarbībai. |

Ja [zāļu nosaukums] lietošana ir pārtraukta un ~~leikocītu skaits turpina samazināties un kļūst mazāks par 2000/mm<sup>3</sup>~~

~~(2,0×10<sup>9</sup>/l)~~ vai ANS kļūst mazāks par 1000/mm<sup>3</sup> (1,0×10<sup>9</sup>/l), šī stāvokļa ārstēšana jāveic pieredzējuša hematologa uzraudzībā.

#### Pacienti ar labdabīgu etnisko neitropēniju (LEN)

Pacientiem ar apstiprinātu LEN pielāgotā ANS robežvērtība klozapīna lietošanas sākšanai vai turpināšanai ir ANS ≥ 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 × 10<sup>9</sup>/l). Ja ANS ir no 500 līdz 999/mm<sup>3</sup> (0,5–0,9×10<sup>9</sup>/l), kontrole jāveic divas reizes nedēļā. Klozapīna lietošana jāpārtrauc, ja ANS kļūst mazāks par 500/mm<sup>3</sup> (0,5 × 10<sup>9</sup>/l).

#### **2. tabula.** Pasākumi, kas jāveic pacientiem ar LEN saistībā ar [zāļu nosaukums] atkarībā no ANS vērtībām

| <u>ANS/mm<sup>3</sup> (/l)</u>                         | <u>Nepieciešamā rīcība</u>                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>≥ 1000 (≥ 1,0×10<sup>9</sup>)</u>                   | <u>Turpināt ārstēšanu ar [zāļu nosaukums]</u>                                                                                                                                                                     |
| <u>500–999 (0,5×10<sup>9</sup>–0,9×10<sup>9</sup>)</u> | <u>Turpināt ārstēšanu ar [zāļu nosaukums], ņemt asins paraugus divas reizes nedēļā, līdz skaits stabilizējas vai palielinās, un tad pēc ANS stabilizēšanās un/vai atjaunošanās — vienu reizi mēnesī.</u>          |
| <u>&lt;500 (&lt;0,5×10<sup>9</sup>)</u>                | <u>Nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar [zāļu nosaukums], katru dienu ņemt asins paraugu, līdz hematoloģiskās novirzes ir izzudušas, novērot, vai nerodas infekcija. Nepakļaut pacientu atkārtotai iedarbībai.</u> |

Terapijas pārtraukšana hematoloģisku iemeslu dēļ

Pacientus, kuriem [zāļu nosaukums] lietošana ir pārtraukta ~~leikocītu skaita~~ ANS samazināšanās dēļ (skatīt iepriekš), nedrīkst atkārtoti pakļaut [zāļu nosaukums] iedarbībai.

Ārstiem ieteicams reģistrēt visu pacientu asins analīžu rezultātus un veikt visus nepieciešamos pasākumus, lai ~~nākotnē~~novērstu nejašu šo zāļu atkārtotu izrakstīšanu pacientam. Pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumā pacienti ir jāuzrauga vienu reizi nedēļā četras nedēļas.

Terapijas pārtraukšana citu iemeslu dēļ

Pacientiem, kuri lietoja [zāļu nosaukums] ilgāk nekā ~~18 nedēļas~~ divus gadus bez neitropēnijas anamnēzē un kuru ārstēšana ir pārtraukta citu iemeslu, nevis neitropēnijas dēļ, neatkarīgi no pārtraukuma ilguma, nav jāatsāk iknedēļas kontroles uzraudzības grafiks, bet gan tāds, kas tika izmantots pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas (t. i., kontrole vienu reizi gadā). Pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumā šiem pacientiem kontrole vienu reizi nedēļā četras nedēļas nav jāveic.

Pacientiem, kuri lietoja [zāļu nosaukums] no 18 nedēļām līdz 2 gadiem vai ilgāk par 2 gadiem un kuriem anamnēzē ir bijusi neliela neitropēnija, kuras dēļ ārstēšana netika pārtraukta, vai pacientiem, kuriem ārstēšana ir bijusi pārtraukta ilgāk par 3 dienām, bet mazāk par 4 nedēļām, ~~leikocītu skaits~~ ANS ir jākontrolē vienu reizi nedēļā vēl 6 nedēļas. Ja hematoloģiskas novirzes nerodas, var atsākt kontroli ar intervāliem, kas nepārsniedz 4 nedēļas. Ja ārstēšana ar [zāļu nosaukums] ir pārtraukta 4 nedēļas vai ilgāk, nākamajās 18 terapijas nedēļās ir jāveic kontrole vienu reizi nedēļā un atkārtoti jāitirē deva (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas un lietošanas veids"). Pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumā šiem pacientiem kontrole ir jāveic vienu reizi nedēļā četras nedēļas.

3. tabulā ir apkopota informācija par ANS kontroli pēc [zāļu nosaukums] lietošanas pārtraukšanas.

**3. tabula.** ANS kontrole, atsākot klozapīna lietošanu pēc ārstēšanas pārtraukuma citu (nevis hematoloģisku) iemeslu dēļ

| <u>Ārstēšanas ilgums pirms pārtraukuma</u> | <u>Neitropēnijas epizodes pirms pārtraukuma</u> | <u>Pārtraukuma ilgums</u>             | <u>Ieteicamā ANS kontroles shēma</u>                                                                                  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>≥ divi gadi</u>                         | <u>Nav bijušas</u>                              | <u>Nenozīmīgs</u>                     | <u>Pirms pārtraukuma izmantotā shēma (t. i., kontrole vienu reizi gadā).</u>                                          |
| <u>≥ divi gadi</u>                         | <u>Ir bijušas</u>                               | <u>No 3 dienām līdz &lt;4 nedēļām</u> | <u>Vienu reizi nedēļā 6 nedēļas. Pēc šā</u>                                                                           |
| <u>No &gt; 18 nedēļām līdz 2 gadiem</u>    | <u>Ir bijušas/Nav bijušas</u>                   | <u>No 3 dienām līdz &lt;4 nedēļām</u> | <u>perioda, ja nav hematoloģisku noviržu, kontrole jāveic ne retāk kā reizi 4 nedēļās.</u>                            |
| <u>≥ divi gadi</u>                         | <u>Ir bijušas</u>                               | <u>≥4 nedēļas</u>                     | <u>Nākamo 18 terapijas nedēļu laikā vienu reizi nedēļā, pēc tam vienu reizi mēnesī, un deva ir jāitirē atkārtoti.</u> |
| <u>No &gt; 18 nedēļām līdz 2 gadiem</u>    | <u>Ir bijušas/Nav bijušas</u>                   | <u>≥4 nedēļas</u>                     |                                                                                                                       |

Citi piesardzības pasākumi

[...]

Drudzis

[Zāļu nosaukums] terapijas laikā pacientiem var rasties īslaicīga temperatūras paaugstināšanās virs 38°C, un maksimālā sastopamība ir pirmajās 3 terapijas nedēļās. Šis drudzis kopumā ir labdabīgs. Dažkārt tas var būt saistīts ar ~~leikocītu skaita~~ ANS palielināšanos vai samazināšanos. Pacienti ar drudzi ir rūpīgi jāizvērtē, lai izslēgtu infekcijas vai agranulocitozes attīstības iespējamību. Ja ir stiprs drudzis, jāapsver ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma (ĻNS) iespējamība. Ja ĻNS diagnoze ir apstiprināta, nekavējoties jāpārtrauc [zāļu nosaukums] lietošana un jāveic atbilstoši medicīniskie pasākumi.

[...]

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

[...]

Citi mijiedarbības veidi

[...]

Ir ziņots par retiem, bet nopietniem krampju lēkmju gadījumiem, tostarp par krampju lēkmju sākšanos pacientiem, kuri neslimo ar epilepsiju, un par atsevišķiem delīrija gadījumiem, kad [zāļu nosaukums] tika lietots vienlaikus ar valproiskābi. Šī ietekme, iespējams, ir saistīta ar farmakodinamisko mijiedarbību, kuras mehānisms nav noteikts.

Vienlaicīga klopazīna un valproiskābes lietošana var palielināt neitropēnijas risku. Ja nepieciešama vienlaicīga klopazīna un valproiskābes lietošana, nepieciešama rūpīga uzraudzība.

[...]

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

[...]

Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi

Granulocitopēnijas un agranulocitozes attīstība ir [zāļu nosaukums] terapijai raksturīgs risks. Lai gan parasti agranulocitoze pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir atgriezeniska, tā var izraisīt sepsi un var būt letāla. Tā kā ir nepieciešama tūlītēja ārstēšanas pārtraukšana, lai novērstu dzīvībai bīstamas agranulocitozes attīstību, ~~leikocītu skaita~~ ANS skaita kontrole ir obligāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

[...]

#### **Lietošanas instrukcija**

1. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

[...]

## Medicīniskās pārbaudes un asins analīzes

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas uzsākšanas ārsts uzdos jautājumus par Jūsu slimību vēsturi un veiks asins analīzes, lai pārliecinātos, ka balto asins šūnu skaits ir normāls. Ir svarīgi to noskaidrot, jo organismam ir nepieciešamas baltās asins šūnas, lai cīnītos pret infekcijām.

Sekojiēt līdz tam, lai pirms ārstēšanas ar [zāļu nosaukums] uzsākšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums regulāri tiktu veiktas asins analīzes.

- Ārsts Jums pateiks precīzu laiku un vietu, kur jāveic analīzes. [Zāļu nosaukums] drīkst lietot tikai tad, ja Jums ir normāls asins šūnu skaits.

- [Zāļu nosaukums] var izraisīt nopietnu balto šūnu skaita samazināšanos asinīs (agranulocitozi). Tikai regulāri veicot asins analīzes, ārsts var noskaidrot, vai Jums ir agranulocitozes risks (skatīt 4. punktu).

- Pirmo 18 terapijas nedēļu laikā asins analīzes ir jāveic vienu reizi nedēļā. Pēc tam nākamās 34 nedēļas analīzes ir jāveic vismaz vienu reizi mēnesī.

- Pēc 12 terapijas mēnešiem asins analīzes jāveic ik pēc 12 nedēļām vienu gadu un pēc tam vienu reizi gadā, ja netiek konstatēta balto šūnu skaita samazināšanās asinīs.

- Ja samazinās balto asins šūnu skaits, jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar [zāļu nosaukums]. Pēc tam balto asins šūnu skaitam vajadzētu normalizēties.

- Asins analīzes būs jāveic vēl 4 nedēļas pēc [zāļu nosaukums] terapijas beigām, ja zāļu lietošana pilnībā pārtraukta hematoloģisku iemeslu (t. i., agranulocitozes) dēļ, ja uzraudzības ilgums ir < 2 gadiem un/vai ja slimības vēsturē ir neitropēnija, kuras dēļ ārstēšana nav pārtraukta.

(..)

## 3. Vējbaku vakcīna (dzīva); masalu, epidēmiskā parotīta, masaliņu un vējbaku vakcīna (dzīva) — jauns zināmā encefalīta riska aspekts (EPITT Nr. 20180)

### 1. Varilrix

#### Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Encefalīts

Pēc reģistrācijas periodā, lietojot dzīvas, novājinātas vējbaku vakcīnas, ir saņemti ziņojumi par encefalītu. Dažos gadījumos ir novēroti letāli iznākumi, īpaši pacientiem ar imūnsistēmas traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vakcinētās personas/vecāki jāinformē, ka nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja pēc vakcinācijas viņiem/viņu bērnam parādās encefalīta simptomi, piemēram, sāpīgas zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ataksija kopā ar drudzi un galvassāpēm.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pēc reģistrācijas dati

*Nervu sistēmas traucējumi: encefalīts\*, cerebrovaskulārs notikums, krampji, cerebellīts, cerebellītam līdzīgi simptomi (tostarp pārejoši gaitas traucējumi un pārejoša ataksija)*

\* skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām vējbaku vakcīnām ir novērots encefalīts. Dažos gadījumos tika ziņots par letālu iznākumu, īpaši cilvēkiem ar imūnsistēmas traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **Lietošanas instrukcija**

### **4. Iespējamās blakusparādības**

*Varilrix* rutīnas lietošanas laikā dažos gadījumos ir ziņots par šādām blakusparādībām:

- Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām vējbaku vakcīnām ir novērota galvas smadzeņu infekcija vai iekaisums (encefalīts). Dažos gadījumos šis stāvoklis ir bijis letāls, īpaši cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (kā norādīts 2. punktā, *Varilrix* nedrīkst lietot pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas sāpīgs zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ķermeņa kustību kontroles zudums ko pavada drudzis un galvassāpes, jo tas var liecināt par galvas smadzeņu infekciju vai iekaisumu. Informējiet ārstu vai farmaceitu, ka Jums vai Jūsu bērnam ir ievadīta dzīva novājināta vējbaku vakcīna.
- ~~galvas smadzeņu~~, muguras smadzeņu un perifēro nervu infekcija vai iekaisums, kas izraisa īslaicīgus gaitas traucējumus (nestabilitāti) un/vai īslaicīgu ķermeņa kustību kontroles zudumu insultu (~~galvas smadzeņu bojājumu, ko izraisa asins apgādes pārtraukums~~). *["Insults" jānorāda atsevišķā aizzīmē]*
- insults (galvas smadzeņu bojājums, ko izraisa asins apgādes pārtraukums).
- krampji vai lēkmes.
- [...]

## **2. Varivax**

### **Zāļu apraksts**

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Encefalīts

Pēc reģistrācijas periodā, lietojot dzīvas novājinātas vējbaku vakcīnas, ir saņemti ziņojumi par encefalītu. Dažos gadījumos ir novēroti letāli iznākumi, īpaši pacientiem ar imunitātes traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vakcinētās personas/vecāki jāinformē, ka nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja viņām/viņu bērnam pēc vakcinācijas rodas simptomi, kas liecina par encefalītu, piemēram, sāpīgs zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ataksija kopā ar drudzi un galvassāpēm.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### **Pēc reģistrācijas uzraudzība**

*Infekcijas un infestācijas: Encefalīts\*\*<sup>†</sup>, faringīts, pneimonija\*, vējbakas (vakcīnas celms), jostas roze\*\*, aseptisks meningīts<sup>†</sup>*

\* Šīs atsevišķās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot (dzīvu) vējbaku vakcīnu (*Oka/Merck* celmu), ir arī savvaļas tipa vējbaku infekcijas sekas. Pamatojoties uz aktīvas

pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumiem vai pasīvas pēcreģistrācijas uzraudzības ziņojumiem, nav norāžu, kas liecinātu par paaugstinātu šo nevēlamo notikumu risku pēc vakcinācijas salīdzinājumā ar dabisku saslimšanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

‡ Skatīt c) apakšpunktu.

c) Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar vējbakām saistītas komplikācijas

Personām ar imunitātes traucējumiem un personām ar normālu imunitāti ir ziņots par vakcīnas sastāvā esošā celma izraisītām vējbaku komplikācijām, tostarp jostas rozi un diseminētu slimību, piemēram, aseptisku meningītu un encefalītu. Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām vējbaku vakcīnām ir novēroti daži encefalīta gadījumi ar letālu iznākumu, īpaši cilvēkiem ar imunitātes traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Lietošanas instrukcija

### 4. Iespējamās blakusparādības

Pēc VARIVAX laišanas tirdzniecībā ziņots par šādām blakusparādībām:

- Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām vējbaku vakcīnām ir novērota galvas smadzeņu infekcija vai iekaisums (encefalīts). Dažos gadījumos šis stāvoklis ir bijis letāls, īpaši cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (kā norādīts 2. punktā, *Varivax* nedrīkst lietot pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas sāpīgs zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ķermeņa kustību kontroles zudums ko pavada drudzis un galvassāpes, jo tas var liecināt par galvas smadzeņu infekciju vai iekaisumu. Informējiet ārstu vai farmaceitu, ka Jums vai Jūsu bērnam ir ievadīta dzīva novājināta vējbaku vakcīna.
- slimības, kas ietekmē nervu sistēmu (galvas un/vai muguras smadzenes), piemēram, sejas muskuļu atslābšana un plakstiņa noslīdēšana vienā sejas pusē (Bella paralīze), nestabila gaita, reibonis, plaukstu un pēdu tirpšana vai nejutīgums, ~~galvas smadzeņu iekaisums (encefalīts)~~, galvas un muguras smadzeņu apvalku iekaisums, ko nav izraisījusi bakteriāla infekcija (aseptisks meningīts), ģibonis
- [...]

## 3. Priorix Tetra

### Zāļu apraksts

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Encefalīts

Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām masalu, cūciņu, masaliņu un vējbaku vakcīnām pēcreģistrācijas periodā ziņots par encefalītu. Dažos gadījumos ir novēroti letāli iznākumi, īpaši pacientiem ar imunitātes traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vakcinētās personas/vecāki jāinformē, ka nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja viņām/viņu bērnam pēc vakcinācijas rodas simptomi, kas liecina par encefalītu, piemēram, sāpīgs zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ataksija kopā ar drudzi un galvassāpēm.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pēcreģistrācijas uzraudzības dati

*Nervu sistēmas traucējumi*: encefalīts\*±, cerebellīts, cerebrovaskulārs notikums, Gijēna-Barē sindroms, transversāls mielīts, perifērisks neirīts, cerebellītam līdzīgi simptomi (tostarp pārejoši gaitas traucējumi un pārejoša ataksija)

\* Šie atsevišķie nevēlamie notikumi, par kuriem ziņots pēc vakcinācijas, ir arī savvaļas tipa vējbaku infekcijas sekas. Nav pazīmju, kas liecinātu par paaugstinātu šo nevēlamo notikumu risku pēc vakcinācijas salīdzinājumā ar dabisku saslimšanu.

+ skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām masalu, cūciņu, masaliņu un vējbaku vakcīnām ir novērots encefalīts. Dažos gadījumos tika ziņots par letālu iznākumu, jo īpaši cilvēkiem ar imunitātes traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **Lietošanas instrukcija**

#### 4 Iespējamās blakusparādības

Dažos gadījumos "GlaxoSmithKline Biologicals" masalu, epidēmiskā parotīta, masaliņu vai vējbaku vakcīnu regulāras lietošanas laikā ir ziņots par šādām blakusparādībām:

- Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām masalu, cūciņu, masaliņu un vējbaku vakcīnām ir novērota smadzeņu infekcija vai iekaisums (encefalīts). Dažos gadījumos šī slimība ir bijusi letāla, jo īpaši cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (kā norādīts 2. punktā, *Priorix Tetra* nedrīkst lietot pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas sāpīgs zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ķermeņa kustību kontroles zudums, ko pavada drudzis un galvassāpes, , jo tas var liecināt par galvas smadzeņu infekciju vai iekaisumu . Informējiet ārstu vai farmaceitu, ka Jums vai Jūsu bērnam ir ievadīts *Priorix Tetra*.
- ~~galvas smadzeņu~~, muguras smadzeņu un perifēro nervu infekcija vai iekaisums, kas izraisa īslaicīgus gaitas traucējumus (nestabilitāti) un/vai īslaicīgu ķermeņa kustību kontroles zudumu [*"insults"* un *"Gijēna-Barē sindroms"* jānorāda atsevišķās aizzīmēs]
- insults
- dažu nervu iekaisums, iespējams, ar durstīšanas sajūtu vai jušanas vai normālu kustību zudumu (Gijēna-Barē sindroms)
- locītavu un muskuļu sāpes
- [...]

### **4. Proquad**

#### **Zāļu apraksts**

##### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Encefalīts

Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām masalu, cūciņu, masaliņu un vējbaku vakcīnām pēcreģistrācijas periodā ziņots par encefalītu. Dažos gadījumos ir novēroti letāli iznākumi, īpaši pacientiem ar imunitātes traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vakcinētās personas/vecāki

jāinformē, ka nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja viņam/viņai bērnam pēc vakcinācijas rodas simptomi, kas liecina par encefalītu, piemēram, samaņas zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai ataksija ko pavada drudzis un galvassāpes.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

*Infekcijas un infestācijas:* aseptisks meningīts\*, encefalīts\*, epididimīts, jostas roze\*, infekcija, masalas, orhīts, parotīts

\* Skatīt c) apakšpunktu.

##### c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar vējbakām saistītas komplikācijas

Personām ar munitātes traucējumiem un personām ar normālu imunitāti ir ziņots par vakcīnas sastāvā esošā celma izraisītām vējbaku komplikācijām, tostarp jostas rozi un diseminētu slimību, piemēram, aseptisku meningītu un encefalītu. Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām vējbaku vakcīnām ir novēroti daži encefalīta gadījumi ar letālu iznākumu, īpaši cilvēkiem ar imunitātes traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Lietošanas instrukcija

#### 4 Iespējamās blakusparādības

Ir ziņots par citām blakusparādībām, lietojot vismaz vienu no šīm vakcīnām: *ProQuad*, *Merck Sharp & Dohme LLC*, *Rahway, NJ 07065, ASV* (tālāk tekstā — MSD) iepriekš ražotas monovalentas un kombinētas masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīnas vai dzīva vējbaku vakcīna (*Oka/Merck*). Šie nevēlamie notikumi ir šādi:

- (..)
- Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
  - Pēc vakcinācijas ar dzīvām novājinātām masalu, cūciņu, masaliņu un vējbaku vakcīnām ir novērota smadzeņu infekcija vai iekaisums (encefalīts). Dažos gadījumos šī slimība ir bijusi letāla, īpaši cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (kā norādīts 2. punktā, *ProQuad* nedrīkst lietot pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas samaņas zudums vai apziņas traucējumi, krampji vai kermēņa kustību kontroles zudums ko pavada drudzis un galvassāpes, jo tas var būt galvas smadzeņu infekcijas vai iekaisuma pazīmes. Informējiet ārstu vai farmaceitu, ka Jums vai Jūsu bērnam ir ievadīts *ProQuad*.
  - neparasta asiņošana vai asinsizplūdums zem ādas, sēklinieku pietūkums; durstīšanas sajūta ādā, *herpes zoster* (jostas roze); ~~smadzeņu iekaisums (encefalīts)~~; (..)