



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/347995/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny ordlyd af produktinformation – uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler

Vedtaget på PRAC's møde den 8.-11. juli 2024

Ordlyden af produktinformationen i dette dokument er et uddrag af dokumentet "PRAC's anbefalinger vedrørende signaler", der indeholder den fulde tekst til PRAC's anbefalinger for ajourføring af produktinformationen og visse generelle retningslinjer for håndtering af signaler. Den findes på websiden med [PRAC-anbefalinger vedrørende sikkerhedssignaler](#) (kun på engelsk).

Ny tekst, der skal tilføjes i produktinformationen, er understreget. Nuværende tekst, der skal slettes, er ~~gennemstreget~~.

1. Acetazolamid – lungeødem (EPITT nr. 20050)

Det kan være nødvendigt, at indehaverne af markedsføringstilladelser tilpasser teksten til individuelle lægemidler under hensyntagen til den allerede eksisterende ordlyd i visse nationalt godkendte lægemidler.

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ikke-kardiogent lungeødem

Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af ikke-kardiogent lungeødem efter indtagelse af acetazolamid, også efter en enkelt dosis (se pkt. 4.8). Ikke-kardiogent lungeødem opstod typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af acetazolamid. Symptomerne omfattede dyspnø, hypoksi og respirationsinsufficiens. Hvis der er mistanke om ikke-kardiogent lungeødem, skal acetazolamid seponeres, og der bør gives understøttende behandling. Acetazolamid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har fået ikke-kardiogent lungeødem efter indtagelse af acetazolamid.

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



4.8 Bivirkninger

Luftveje, thorax og mediastinum

Hyppighed "ikke kendt": Ikke-kardiogent lungeødem

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager [produktnavn]:

- Hvis du tidligere har haft lunge- eller vejtrækningsproblemer (væske i lungerne) efter indtagelse af acetazolamid.

...

Hvis du udvikler åndenød eller vejtrækningsbesvær efter at have taget [produktnavn], skal du straks søge lægehjælp (se også punkt 4).

4. Bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:

- Hvis du udvikler åndenød eller vejtrækningsbesvær. Dette kan være symptomer på væskeansamling i lungerne (lungeødem). Hyppigheden af denne bivirkning kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data (ikke kendt).

2. Bumetanid – Toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom (EPITT nr. 20033)

Det kan være nødvendigt, at indehaverne af markedsføringstilladelser tilpasser teksten til individuelle lægemidler under hensyntagen til den allerede eksisterende ordlyd i visse nationalt godkendte lægemidler.

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er rapporteret om tilfælde med toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens Johnson syndrom (SJS), som kan være livstruende eller fatale, i forbindelse med ikke-antibiotiske sulfonamidholdige produkter, herunder bumetanid. Patienterne bør gøres opmærksomme på tegn og symptomer på Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse og overvåges nøje for disse symptomer. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne bivirkninger, bør bumetanid seponeres, og alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion, såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, ved brug af bumetanid må behandling med bumetanid ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med bumetanid (se pkt. 4.4).

Under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden "Ikke kendt"

Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager [produktnavn]

- hvis du tidligere har haft svært hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår efter at have taget [(sær)navn] eller andre sulfonamider, f.eks. loop-diuretika.
- Hvis du har alvorlige leverproblemer.
- ...

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i forbindelse med behandling med [produktnavn]. Stop med at tage [produktnavn], og kontakt straks lægen, hvis du oplever symptomer på alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

4. Bivirkninger

Vigtige bivirkninger, som du skal holde øje med.

Stop med at bruge [(sær)navn] og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer:

- rødlige, ikke-hævede, målskivelignende eller cirkulære pletter på kroppen, ofte med vabler i midten, hudafskalning, sår i munden, svælg, næsen, kønsorganerne og øjnene. Før disse alvorlige hududslæt ses, kan der forekomme feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

~~Selv om allergiske reaktioner ikke vides at forekomme med [særnavn], kan det forekomme med alle lægemidler. Du skal søge lægehjælp med det samme, hvis du får et eller flere af følgende symptomer. Du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion. [...]~~

3. Glofitamab – Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (EPITT nr. 20058)

Produktresumé

4.2 dosering og administration

Columvi må kun administreres under opsyn af en sundhedsperson med erfaring i diagnosticering og behandling af kræftpatienter, og som har adgang til passende medicinsk støtte til håndtering af

alvorlige reaktioner, der er forbundet med cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).

Dosering

Patientovervågning

[...]

Alle patienter skal overvåges for tegn og symptomer på CRS og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) efter administration af Columvi.

Alle patienter skal rådgives om risikoen for og tegn og symptomer på CRS og ICANS og rådes til straks at kontakte sundhedspersoner, hvis de oplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS på noget tidspunkt (se pkt. 4.4).

Tabel 3. ASTCT CRS-klassificering og vejledning til håndtering af CRS

Grad ¹	CRS-håndtering	Til næste planlagte infusion af Columvi
Grad 1 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Hvis der opstår CRS under infusion: • Afbryd infusionen, og behandl symptomerne • Genoptag infusionen med langsommere hastighed, når symptomerne forsvinder • Hvis symptomerne vender tilbage, afbrydes den aktuelle infusion. Hvis der opstår CRS efter infusion: • Behandl symptomerne Hvis CRS varer mere end 48 timer efter symptomatisk behandling: • Overvej kortikosteroider³ • Overvej tocilizumab⁴ <u>For CRS med samtidig ICANS henvises til tabel 4.</u>	• Sørg for, at symptomerne har været væk i mindst 72 timer før næste infusion • Overvej nedsat infusionshastighed²

[ændringer, der kun er vist for grad 1 af CRS ovenfor; den samme foreslåede tekst For CRS med samtidig ICANS henviser til tabel 4. skal medtages for grad 2, grad 3 og grad 4 af CRS i den endelige opdaterede information om produkter, der markedsføres i EU.]

Behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Ved det første tegn på ICANS bør understøttende behandling, neurologisk evaluering og seponering af Columvi overvejes på grundlag af type og sværhedsgrad (se tabel 4). Udeluk andre årsager til neurologiske symptomer. Hvis der er mistanke om ICANS, skal det håndteres i overensstemmelse med anbefalingerne i tabel 4.

Tabel 4. Vejledning i klassificering og håndtering af ICANS

Grad¹	Symptomer²	Håndtering af ICANS	
		Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1	Ice ³ score 7-9 Eller nedsat bevidsthedsniveau ⁴ : <u>vågner spontant</u>	• <u>Håndter CRS i overensstemmelse med tabel 3.</u> • <u>Overvåg neurologiske symptomer, og overvej konsultation med en neurolog med henblik på evaluering, efter lægens skøn.</u>	• <u>Overvåg neurologiske symptomer, og overvej konsultation med en neurolog med henblik på evaluering, efter lægens skøn.</u>
		<u>Udsæt behandlingen, indtil ICANS ophører.</u> <u>Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.</u>	
Grad 2	Ice ³ score 3-6 Eller nedsat bevidsthedsniveau ⁴ : <u>vågner ved stemmer</u>	• <u>Administrer tocilizumab i overensstemmelse med tabel 3 til behandling af CRS.</u> • <u>Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis der ikke allerede tages andre kortikosteroider, og der ikke ses forbedring efter påbegyndelse af behandling med tocilizumab. Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.</u>	• <u>Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time.</u> • <u>Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.</u>
		<u>Udsæt behandlingen, indtil ICANS ophører.</u> <u>Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej konsultation med en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering efter behov</u>	

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering af ICANS	
		Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 3	Ice³ score 0-2 Eller nedsat bevidsthedsniveau⁴: vågner kun ved taktil stimulering Eller anfald⁴, enten: • Enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller • ikke-konvulsive anfald på elektroencefalografi (EEG), som går over efter intervention eller forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning⁴	• Administrer tocilizumab i overensstemmelse med tabel 3 til behandling af CRS. • Administrer dexamethason⁵ mg intravenøst sammen med den første dosis tocilizumab. Fortsæt med dosen hver 6. time, hvis der ikke allerede tages andre kortikosteroider. Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.	• Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.
		Udsæt behandlingen, indtil ICANS ophører. Overvej seponering af behandlingen med Columvi permanent, hvis der ikke ses forbedring inden for 7 dage ved ICANS-hændelser af grad 3. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej konsultation med en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering, efter behov.	

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering af ICANS	
		Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 4	Ice³ score 0 eller nedsat bevidsthedsniveau⁴, enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma Eller anfald⁴, enten: • livstruende længerevarigt krampeanfald (> 5 minutter) eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem anfaldene Eller motoriske fund⁴: • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese Eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem⁴ med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller • parese i kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade	• Administrer tocilizumab i overensstemmelse med tabel 3 til behandling af CRS. • Som ovenfor, eller overvej administration af methylprednisolon 1.000 mg pr. dag intravenøst med den første dosis tocilizumab, og fortsæt methylprednisolon 1.000 mg pr. dag intravenøst i 2 dage eller derover.	• Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter. • Overvej alternativ behandling med methylprednisolon 1.000 mg per dag intravenøst i 3 dage; hvis symptomerne bedres, behandles som nævnt ovenfor.
		Seponer Columvi permanent. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej konsultation med en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering, efter behov. I tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem henvises der til institutionelle retningslinjer for behandling.	

¹ ASTCT-kriterier for konsensusklassificering for ICANS (Lee 2019).

² Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

³ Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en **immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICE)-vurdering**, skal følgende vurderes:

Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point)

Navngivning (navngiv 3 genstande, f.eks. x peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point)

Evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene og ræk tungen") = 1 point)

Skriveevne (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point)

Opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point).

Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point.

⁴ Kan ikke tilskrives nogen anden årsag.

⁵ Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende lægemidler.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

Efter behandling med Columvi (se pkt. 4.8) er der forekommet alvorlige tilfælde af immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), som kan være livstruende eller fatale.

ICANS kan debutere samtidigt med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS. Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan omfatte, men er ikke begrænset til, forvirring, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, kramper, afasi og dysgrafi.

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på ICANS efter administration af Columvi og behandles med det samme. Patienterne skal rådgives om at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på noget tidspunkt (se *patientkortet* nedenfor).

Ved de første tegn eller symptomer på ICANS, bør behandlingen håndteres i overensstemmelse med vejledningen om ICANS i tabel 4 . Behandling med Columvi bør afbrydes eller seponeres permanent som anbefalet.

Patientkort

Den ordinerende læge skal informere patienten om risikoen for CRS og ICANS og om tegn og symptomer på CRS og ICANS. Patienterne skal instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på CRS og ICANS. Patienterne skal have udleveret et patientkort og instrueres i at have det på sig hele tiden. Dette kort beskriver symptomer på CRS og ICANS, som, hvis de opstår, skal gøre at patienten søger øjeblikkelig lægehjælp.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Columvi påvirker i mindre-væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af risikoen for ICANS kan patienter, der får Columvi, være i fare for nedsat bevidsthedsniveau (se pkt. 4.4). Patienter der oplever symptomer skal rådgives om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i 48 timer efter at have gennemført hver af de 2 optrapningsdoser samt i tilfælde af ny debut af eventuelle symptomer på ICANS (forvirring, desorientering, nedsat bevidsthedsniveau) og/eller CRS (pyreksi, takykardi, hypotension, kuldegysninger, hypoksi), skal frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil symptomerne forsvinder (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Tabel over bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Nervesystemet	Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom ¹³	Almindelig	Ikke almindelig

¹³ ICANS er baseret på Lee 2019 og omfatter somnolens, kognitive forstyrrelser, konfusionstilstand, delirium og desorientering.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

Der blev rapporteret om ICANS, herunder af grad 3 og højere, i kliniske forsøg og ud fra erfaringer efter markedsføringen. De mest almindelige kliniske manifestationer af ICANS var forvirring, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, kramper, afasi og dysgrafi. På grundlag af de foreliggende data opstod neurologisk toksicitet samtidig med CRS i de fleste tilfælde.

Den observerede tid til debut af ICANS var 1-7 dage med en mediantid til debut på 2 dage efter den seneste dosis. Der blev kun indberettet få hændelser, som havde fundet sted mere end en måned efter påbegyndelsen af behandlingen med Columvi.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at få Columvi

[...]

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger, mens du får Columvi. Symptomerne på hver enkelt bivirkning er anført i afsnit 4.

[...]

• **Neurologisk toksicitet, herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom:**

Virkninger på nervesystemet. Symptomerne omfatter forvirring, desorientering, følelse af at være mindre vågen, krampeanfald eller skrive-og/eller talebesvær. Der er behov for nøje overvågning.

[...]

Trafik- og arbejdssikkerhed

Columvi ~~påvirker i mindre grad~~ har indflydelse på din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller bruge værktøj eller maskiner.

~~Hvis du oplever symptomer, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, herunder symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom (såsom feber, hurtig hjerterytme, svimmelhed, ørhed, kulderystelser eller åndenød) må du ikke køre bil, cykle eller bruge værktøj eller maskiner, før du får det bedre.~~

Du må ikke køre bil, betjene værktøj eller betjene maskiner i mindst 48 timer efter hver af de første to doser Columvi, eller hvis du får symptomer på ICANS (f.eks. forvirring, desorientering, følelse af at være mindre vågen, krampeanfald eller skrive og/eller talebesvær) og/ eller symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom (f.eks. feber, hurtigpuls, svimmelhed, ørhed, kuldegysninger eller åndenød). Hvis du på nuværende tidspunkt har sådanne symptomer, skal du undgå disse aktiviteter og kontakte lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Se afsnit 4 for mere information om bivirkninger.

4. Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Fortæl lægen med det samme, hvis du får en eller flere af de alvorlige bivirkninger, der er anført nedenfor — du kan have brug for akut medicinsk behandling.

[...]

• **Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (almindeligt):** Symptomer kan omfatte, men er ikke begrænset til, forvirring, desorientering, følelse af at være mindre vågen, krampeanfald eller skrive- og/eller talebesvær

BILAG II D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger: Patientkort

Alle patienter, som får Columvi, skal have udleveret et patientkort, som indeholder følgende :

- Kontaktoplysninger på den ordinerende læge.
- Liste over CRS og ICANS-symptomer så skal tilskynde patienten til at handle, herunder til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de opstår.
- Instruktioner om, at patienten altid skal have patientkortet på sig og vise det sundhedspersoner, der er involveret i patientens behandling (dvs. sundhedspersoner i akutmodtagelser osv.).
- Information til sundhedspersoner, der behandler patienten, om at behandling med Columvi er forbundet med risiko for CRS og ICANS.

4. Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister: dulaglutid; exenatid; insulin degludec, liraglutid; liraglutid; insulin glargin, lixisenatid; lixisenatid; semaglutid; tirzepatid – Aspiration og aspirationspneumonin (EPITT-nr. 19974)

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Stoffer: semaglutid, liraglutid, insulin degludec/liraglutid, dulaglutid, lixisenatid, insulin glargin/lixisenatid, exenatid

Aspiration i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation (dyb beroligelse)

Der er rapporteret tilfælde af lungeaspiration hos patienter i behandling med GLP- 1- receptoragonister i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation. Derfor bør den øgede risiko for tilbageværende gastrisk indhold som følge af forsinket gastrisk tømningstid (se pkt. 4.8) tages i betragtning, inden der gennemføres procedurer med fuld narkose eller dyb sedation.

Stof: tirzepatid

Aspiration i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation (dyb beroligelse)

Der er rapporteret tilfælde af lungeaspiration hos patienter i behandling med GLP- 1- receptoragonister i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation. Derfor bør den øgede risiko for tilbageværende gastrisk indhold som følge af forsinket gastrisk tømningstid (se pkt. 5.1) tages i betragtning, inden der gennemføres procedurer med fuld narkose eller dyb sedation.

Indlægsseddel

Stoffer: semaglutid, liraglutid, insulin degludec/liraglutid, dulaglutid, lixisenatid, insulin glargin/lixisenatid, exenatid, tirzepatid

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis du ved, at du skal have en operation, hvor du vil blive bedøvet, bedes du fortælle din læge, at du tager [produktnavn].

5. Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet), human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet) – granuloma (EPITT nr. 20046)

Produktresumé

4.8 Bivirkninger

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Hyppighed "Ikke almindelig": Knude på injektionsstedet

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Hyppighed "Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)": knude på injektionsstedet