



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/348059/2024  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Juli 2024

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es ist auf der Website zu den [Empfehlungen des PRAC zu Sicherheitssignalen](#) (nur in englischer Sprache) zu finden.

Neu in die Produktinformationen einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~.

### 1. Acetazolamid – Lungenödem (EPITT-Nr. 20050)

*Unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts in einigen national zugelassenen Arzneimitteln muss der Text von den Zulassungsinhabern möglicherweise an einzelne Arzneimittel angepasst werden.*

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Nicht-kardiogenes Lungenödem

Es wurden schwere Fälle von nicht-kardiogenem Lungenödem nach der Einnahme von Acetazolamid berichtet, auch nach einer Einzeldosis (siehe Abschnitt 4.8). Ein nicht-kardiogenes Lungenödem trat in der Regel innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Acetazolamid auf. Zu den Symptomen zählten Dyspnoe, Hypoxie und respiratorische Insuffizienz. Bei Verdacht auf ein nicht-kardiogenes Lungenödem sollte Acetazolamid abgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Acetazolamid sollte nicht bei Patienten verabreicht werden, bei denen zuvor nach der Gabe von Acetazolamid ein nicht-kardiogenes Lungenödem aufgetreten ist.

---

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



#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit „nicht bekannt“: Nicht-kardiogenes Lungenödem

#### **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] einnehmen:

- wenn bei Ihnen in der Vergangenheit nach der Einnahme von Acetazolamid Lungen- oder Atembeschwerden (Flüssigkeit in der Lunge) aufgetreten sind.

[...]

Wenn bei Ihnen nach der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden auftreten, suchen Sie sofort einen Arzt auf (siehe auch Abschnitt 4).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Wenn Sie Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden entwickeln. Dies können Symptome einer Flüssigkeitsansammlung in der Lunge sein (Lungenödem). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden (nicht bekannt).

## **2. Bumetanid – Toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom (EPITT-Nr. 20033)**

*Unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts in einigen national zugelassenen Arzneimitteln muss der Text von den Zulassungsinhabern möglicherweise an einzelne Arzneimittel angepasst werden.*

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde über toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit nichtantibiotischen Sulfonamid-haltigen Arzneimitteln, einschließlich Bumetanid, berichtet. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome von SJS und TEN hingewiesen und darauf engmaschig überwacht werden. Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Bumetanid abgesetzt und eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei der Anwendung von Bumetanid eine schwere Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Bumetanid bei diesem Patienten nicht wieder aufgenommen werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Bumetanid berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“:

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

#### **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] einnehmen

- wenn bei Ihnen nach der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] oder anderen Sulfonamiden, wie z. B. Schleifendiuretika, schwerer Hautausschlag oder Hautabschälung, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund aufgetreten sind.
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.
- [...]

Es wurde über schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, im Zusammenhang mit einer Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] berichtet. Brechen Sie die Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] unverzüglich ab und begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schweren Hautreaktionen bei sich bemerken.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wichtige Nebenwirkungen, auf die Sie achten müssen.

Brechen Sie die Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich bemerken:

- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit Blasenbildung in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an den Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse).

~~Es ist zwar nicht bekannt, dass bei [Bezeichnung des Arzneimittels] allergische Reaktionen auftreten, jedoch könnte dies bei jedem Arzneimittel der Fall sein.~~ Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, müssen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Möglicherweise haben Sie eine schwere allergische Reaktion. [...]

### 3. Glofitamab – Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (EPITT-Nr. 20058)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Columvi darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* - CRS) und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu behandeln.

Dosierung  
 Patientenüberwachung  
 [...]

Alle Patienten müssen nach der Gabe von Columvi auf Anzeichen und Symptome des CRS und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) überwacht werden.

Alle Patienten müssen über das Risiko, die Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn Sie Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS bemerken (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 3. ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS**

Schweregrad <sup>1</sup>	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi
<b>Grad 1</b>  Fieber ≥ 38 °C	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion aussetzen und Symptome behandeln</li> <li>• Infusion mit langsamerer Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome abgeklungen sind</li> <li>• Wenn die Symptome wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen</li> </ul> Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome behandeln</li> </ul> Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroide in Erwägung ziehen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab in Erwägung ziehen<sup>4</sup></li> </ul> <u>Für CRS, das gleichzeitig mit ICANS auftritt, siehe Tabelle 4.</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</li> <li>• Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen<sup>2</sup></li> </ul>

[Änderungen nur für CRS vom Grad 1 oben angezeigt; derselbe vorgeschlagene Text Für CRS, das gleichzeitig mit ICANS auftritt, siehe Tabelle 4 ist für CRS vom Grad 2, Grad 3 und Grad 4 in die endgültige aktualisierte EU-Produktinformation aufzunehmen.]

Behandlung des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Bei den ersten Anzeichen von ICANS, je nach Art und Schwere, eine unterstützende Therapie, eine neurologische Bewertung und ein Aussetzen der Anwendung von Columvi in Erwägung ziehen (siehe Tabelle 4). Andere Ursachen neurologischer Symptome ausschließen. Bei Verdacht auf ICANS soll dieses entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 4 behandelt werden.

**Tabelle 4. ICANS-Einstufung und Behandlungsleitfaden**

<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Auftreten von Symptomen<sup>2</sup></b>	<b>ICANS-Behandlung</b>	
		<b>gleichzeitiges CRS</b>	<b>kein gleichzeitiges CRS</b>
<b>Grad 1</b>	ICE <sup>3</sup> -Score 7-9  Oder getrübler Bewusstseinszustand <sup>4</sup> : wacht spontan auf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS gemäß Tabelle 3 behandeln.</li> <li>• Neurologische Symptome überwachen und nach Ermessen des Arztes eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Symptome überwachen und nach Ermessen des Arztes eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</li> </ul>
		<p>Die Behandlung mit Columvi aussetzen, bis ICANS abklingt.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen.</p>	
<b>Grad 2</b>	ICE <sup>3</sup> -Score 3-6  Oder getrübler Bewusstseinszustand <sup>4</sup> : wacht bei Ansprache auf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung von CRS anwenden.</li> <li>• Wenn nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eingetreten ist, Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, sofern nicht bereits andere Corticosteroide eingenommen wurden. Die Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden verabreichen.</li> <li>• Die Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</li> </ul>

<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Auftreten von Symptomen<sup>2</sup></b>	<b>ICANS-Behandlung</b>	
		<b><u>gleichzeitiges CRS</u></b>	<b><u>kein gleichzeitiges CRS</u></b>
		<p>Die Behandlung mit Columvi aussetzen, bis ICANS abklingt.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen. Neurologische und andere fachärztliche Beratung für eine weitere Bewertung nach Bedarf in Erwägung ziehen.</p>	
<b><u>Grad 3</u></b>	<p><u>ICE<sup>3</sup>-Score 0-2</u></p> <p><u>Oder getrübler Bewusstseinszustand<sup>4</sup>: wacht nur nach taktilen Reiz auf;</u></p> <p><u>Oder Krampfanfälle<sup>4</sup>, entweder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der rasch abklingt, oder</u></li> <li>• <u>Nicht-convulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen;</u></li> </ul> <p><u>Oder erhöhter intrakranieller Druck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung<sup>4</sup></u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung von CRS anwenden.</u></li> <li>• <u>Zusätzlich Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und die Dosis alle 6 Stunden wiederholen, wenn nicht bereits andere Corticosteroide eingenommen werden. Die Anwendung von Dexamethason bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden verabreichen.</u></li> <li>• <u>Die Anwendung von Dexamethason bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</u></li> </ul>
		<p>Die Behandlung mit Columvi aussetzen, bis ICANS abklingt.</p> <p>Bei ICANS-Ereignissen des Grades 3, bei denen innerhalb von 7 Tagen keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen von Columvi in Erwägung ziehen.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen. Neurologische und andere fachärztliche Beratung für eine weitere Bewertung nach Bedarf in Erwägung ziehen.</p>	

<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Auftreten von Symptomen<sup>2</sup></b>	<b>ICANS-Behandlung</b>	
		<b>gleichzeitiges CRS</b>	<b>kein gleichzeitiges CRS</b>
<b>Grad 4</b>	<p><u>ICE<sup>3</sup>-Score 0</u></p> <p><u>Oder ein getrüberter Bewusstseinszustand<sup>4</sup>, entweder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>der Patient ist nicht aufzuwecken oder benötigt einen starken oder wiederholten taktilen Reiz, um aufzuwachen, oder</u></li> <li>• <u>Stupor oder Koma;</u></li> </ul> <p><u>Oder Krampfanfälle<sup>4</sup>, entweder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (&gt; 5 Minuten) oder</u></li> <li>• <u>wiederholte klinische oder elektrische Krampfanfälle, ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand;</u></li> </ul> <p><u>Oder motorische Befunde<sup>4</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>tiefe fokale motorische Schwäche, wie z. B. Hemiparese oder Paraparese;</u></li> </ul> <p><u>oder erhöhter intrakranialer Druck/zerebrales Ödem<sup>4</sup>, mit Anzeichen/Symptomen, wie z. B.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>diffuses zerebrales Ödem bei Neurobildgebung oder</u></li> <li>• <u>Dezerebrations- oder Dekortikationsstarre</u></li> <li>• <u>Lähmung des VI. Hirnnervs oder</u></li> <li>• <u>Papillenödem oder</u></li> <li>• <u>Cushing-Triade</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung von CRS anwenden.</u></li> <li>• <u>Wie oben beschrieben, oder die Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab in Erwägung ziehen und Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös für 2 oder mehr Tage fortsetzen.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden verabreichen.</u></li> <li>• <u>Die Anwendung von Dexamethason bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</u></li> <li>• <u>Alternativ Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös über einen Zeitraum von 3 Tagen in Erwägung ziehen; wenn sich die Symptome bessern, wie oben beschrieben behandeln.</u></li> </ul>
		<p><u>Columnvi dauerhaft absetzen.</u></p> <p><u>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen. Neurologische und andere fachärztliche Beratung für eine weitere Bewertung nach Bedarf in Erwägung ziehen. Im Falle eines erhöhten intrakraniellen Drucks/zerebralen Ödems die institutionellen Leitfäden für die Behandlung beachten.</u></p>	

<sup>1</sup> ASTCT-Konsensbewertungskriterien für ICANS (Lee 2019).

<sup>2</sup> Die Behandlung wird durch das schwerwiegendste Ereignis bestimmt, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

<sup>3</sup> Wenn der Patient aufzuwecken und fähig ist, eine **Immuneffektorzellen-assoziierte Enzephalopathie (ICE)-Beurteilung** durchzuführen, Folgendes beurteilen:

**Orientierung** (bezogen auf Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte);

**Benennung** (Benennung von 3 Gegenständen, z. B. Zeigen Sie auf die Uhr, den Stift, den Knopf = 3 Punkte);

**Befolgen von Befehlen** (z. B. „zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt);

**Schreiben** (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt);

**Aufmerksamkeit** (Rückrechnung von 100 bis 10 = 1 Punkt).

**Wenn der Patient nicht aufzuwecken ist und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung durchzuführen** (Grad 4 ICANS) = 0 Punkte.

<sup>4</sup> Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

<sup>5</sup> Alle Verweise auf die Verabreichung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein gleichwertiges Arzneimittel.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Nach der Behandlung mit Columvi sind schwerwiegende Fälle des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) aufgetreten, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten von ICANS kann gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen von CRS oder ohne CRS, erfolgen. Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von ICANS können unter anderem Verwirrtheit, getrübler Bewusstseinszustand, Desorientiertheit, Krampfanfälle, Aphasie und Dysgraphie gehören.

Patienten sollten nach der Gabe von Columvi auf Anzeichen und Symptome von ICANS überwacht und unverzüglich behandelt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome auftreten (siehe Patientenpass unten).

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen von ICANS gemäß dem ICANS-Behandlungsleitfaden in Tabelle 4 behandeln. Die Behandlung mit Columvi sollte wie empfohlen ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

##### Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über die Anzeichen und Symptome eines CRS und informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arztaufzusuchen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS auftreten. Den Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und sie sind anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Im Patientenpass werden die Symptome eines CRS und ICANS beschrieben, bei deren Auftreten der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen sollten.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Columvi hat einen ~~geringen~~ erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die Columvi erhalten, das Risiko eines getrüblten Bewusstseinszustandes (siehe Abschnitt 4.4). Patienten bei denen Symptome auftreten sind anzuweisen, 48 Stunden nach jeder der ersten beiden Dosen während der Step-up-Phase kein Fahrzeug zu führen oder keine Maschinen zu bedienen, dies gilt auch im Falle eines neuen Auftretens von Symptomen von ICANS (Verwirrtheit, Desorientiertheit, getrübler Bewusstseinszustand) und/oder CRS (Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie), ~~sind anzuweisen, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen,~~ bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Alle Grade</b>	<b>Grad 3-4</b>

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Immuneffektorzellen-assoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) <sup>13</sup>	Häufig	Gelegentlich
---------------------------------------	--	--------	--------------

<sup>13</sup> ICANS auf der Grundlage von Lee 2019 und umfasst Somnolenz, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Delirium und Desorientiertheit.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Immuneffektorzellen-assoziertes Neurotoxizitätssyndrom

ICANS, einschließlich Grad 3 und höher, wurden in klinischen Prüfungen und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen gemeldet. Die häufigsten klinischen Manifestationen von ICANS waren Verwirrtheit, getrübtter Bewusstseinszustand, Desorientiertheit, Krampfanfälle, Aphasie und Dysgraphie. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten trat in den meisten Fällen der Beginn der neurologischen Toxizität gleichzeitig mit CRS auf.

Der beobachtete Zeitraum bis zum Einsetzen der meisten Fälle von ICANS betrug 1-7 Tage mit einem Median von 2 Tagen nach der letzten Dosis. Es wurde berichtet, dass nur wenige Ereignisse mehr als einen Monat nach Beginn der Behandlung mit Columvi auftraten.

#### Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Columvi beachten?

[...]

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt**, wenn Sie während der Anwendung von Columvi eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken. Die Symptome jeder dieser Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

[...]

• **Neurologische Toxizität, einschließlich Immuneffektorzellen-assoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS):** Auswirkungen auf das Nervensystem. Zu den Symptomen gehören Verwirrtheit, Desorientiertheit, Unwohlsein, Krampfanfälle oder Schwierigkeiten beim Schreiben und/oder Sprechen. Eine genaue Überwachung ist erforderlich.

[...]

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Columvi hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf Ihre Fähigkeit Auto oder Fahrrad zu fahren, Werkzeuge zu benutzen und Maschinen zu bedienen.

~~Wenn Sie Symptome wahrnehmen, die die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen könnten, einschließlich der Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (wie Fieber, beschleunigter Herzschlag, Schwindel oder Benommenheit, Schüttelfrost oder Kurzatmigkeit), dürfen Sie erst wieder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich besser fühlen.~~

Sie dürfen für mindestens 48 Stunden nach jeder Ihrer ersten beiden Dosen Columvi kein Fahrzeug führen, keine Werkzeuge oder Maschinen benutzen bzw. bedienen, dieses gilt auch wenn Sie Symptome von ICANS bemerken (z. B. Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schwächegefühl, Krampfanfälle oder Schwierigkeiten beim Schreiben und/oder Sprechen) und/ oder Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (wie Fieber, beschleunigter Herzschlag, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schüttelfrost oder Kurzatmigkeit) feststellen. Wenn Sie derzeit solche Symptome haben, vermeiden Sie diese Aktivitäten und wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihre Krankenschwester oder Ihren Apotheker. Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen finden Sie in Abschnitt 4.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schwerwiegende Nebenwirkungen

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eine der unten aufgeführten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt – Sie benötigen möglicherweise dringend medizinische Behandlung.

[...]

- **Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (häufig):** Zu den Symptomen können unter anderem Verwirrtheit, Desorientiertheit, Unwohlsein, Krampfanfälle oder Schwierigkeiten beim Schreiben und/oder Sprechen gehören.

#### **ANHANG II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

##### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Patientenpass**

Allen Patienten, die Columvi erhalten, ist ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen, der die folgenden wesentlichen Elemente enthält:

- Kontaktdaten des Columvi verordnenden Arztes.
- Eine Liste von CRS- und ICANS-Symptomen, um im Fall des Auftretens von CRS den Patienten zum sofortigen Handeln zu veranlassen und dringend einen Arzt aufzusuchen.
- Anweisung, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und diesen dem an seiner Behandlung beteiligten medizinischen Fachpersonal vorlegen soll (z. B. dem medizinischen Fachpersonal in der Notfallversorgung etc.).
- Information für medizinisches Fachpersonal, die den Patienten behandeln, dass die Behandlung mit Columvi mit dem Risiko eines CRS und ICANS assoziiert ist.

#### **4. Glucagon-ähnliche Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten: Dulaglutid; Exenatid; Insulin degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid – Aspiration und Aspirationspneumonie (EPITT-Nr. 19974)**

##### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

###### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Stoffe: Semaglutid, Liraglutid, Insulin degludec/Liraglutid, Dulaglutid, Lixisenatid, Insulin glargin/Lixisenatid, Exenatid*

###### Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

*Stoff: Tirzepatid*

###### Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 5.1) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

### **Packungsbeilage**

*Stoffe: Semaglutid, Liraglutid, Insulin degludec/Liraglutid, Dulaglutid, Lixisenatid, Insulin glargin/Lixisenatid, Exenatid, Tirzepatid*

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie wissen, dass Sie sich einer Operation unterziehen müssen, bei der Sie unter Narkose (Schlaf) stehen werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, dass Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] anwenden.

## **5. 9-valenter Impfstoff gegen humane Papillomviren (rekombinant, adsorbiert); Impfstoff gegen humane Papillomviren [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert) – Granulom (EPITT-Nr. 20046)**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

4.8 Nebenwirkungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit „Gelegentlich“: Knötchen an der Injektionsstelle

### **Packungsbeilage**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)“: Knoten (Knötchen) an der Injektionsstelle