



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/347996/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος - Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 8-11 Ιουλίου 2024

Η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος στο παρόν έγγραφο προέρχεται από το έγγραφο με τίτλο «Συστάσεις της PRAC σχετικά με τις ενδείξεις», το οποίο περιέχει ολόκληρο το κείμενο των συστάσεων της PRAC σχετικά με την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και ορισμένες γενικές οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό των ενδείξεων. Διατίθεται στην ιστοσελίδα για τις [συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου \(PRAC\) σχετικά με τις ενδείξεις ασφάλειας](#) (μόνο στα αγγλικά).

Το νέο κείμενο που προστίθεται στις πληροφορίες του προϊόντος είναι υπογραμμισμένο. Το υφιστάμενο κείμενο που διαγράφεται επισημαίνεται με διακριτή γραφή.

1. Ακεταζολαμίδη — Πνευμονικά οιδήματα (ΕΡΙΤΤ αριθ. 20050)

Λαμβανομένης υπόψη της ήδη υπάρχουσας διατύπωσης σε ορισμένα προϊόντα που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο, το κείμενο ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας στα μεμονωμένα προϊόντα.

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Μετά από λήψη ακεταζολαμίδης αναφέρθηκαν σοβαρά περιστατικά μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, επίσης μετά από εφάπαξ δόση (βλ. παράγραφο 4.8). Το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα εμφανίζεται συνήθως εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη ακεταζολαμίδης. Στα συμπτώματα

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



περιλαμβάνονταν δύσπνοια, υποξία και αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση υποψίας μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, η ακεταζολαμίδη θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία. Η ακεταζολαμίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα στο παρελθόν μετά τη λήψη ακεταζολαμίδης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

Συχνότητα «μη γνωστή»: Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:

- Εάν αντιμετωπίσατε πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα (υγρό στους πνεύμονες) μετά τη λήψη ακεταζολαμίδης στο παρελθόν.

[...]

Εάν εμφανίσετε δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του [ονομασία προϊόντος], αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4).

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Εάν εμφανίσετε δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εμφανιστούν με τη συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα). Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία (μη γνωστή συχνότητα).

2. Βουμετανίδη - Τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson (EPITT αριθ. 20033)

Λαμβανομένης υπόψη της ήδη υπάρχουσας διατύπωσης σε ορισμένα προϊόντα που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο, το κείμενο ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας στα μεμονωμένα προϊόντα.

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και το σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα συμπτώματα, έχουν αναφερθεί σε σχέση με μη αντιβιοτικά προϊόντα που περιέχουν σουλφοναμίδιο, συμπεριλαμβανομένης της βουμετανίδης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα του SJS και της TEN και να παρακολουθούνται στενά για αυτά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η

βουμετανίδη πρέπει να αποσυρθεί και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας. Εάν ο ασθενής έχει εμφανίσει σοβαρή αντίδραση όπως σύνδρομο Stevens — Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση με τη χρήση βουμετανίδης, η θεραπεία με βουμετανίδη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη θεραπεία με βουμετανίδη αναφέρθηκαν σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), μεταξύ των οποίων σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα «μη γνωστή»:

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:

- Εάν εμφανίσατε στο παρελθόν σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή αποφολίδωση του δέρματος, φλύκταινες και/ή στοματικά έλκη μετά τη λήψη του [ονομασία προϊόντος] ή άλλων σουλφοναμίδων, π.χ. διουρητικών της αγκύλης.
- Εάν αντιμετωπίζετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- [...]

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία [ονομασία προϊόντος]. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το [ονομασία προϊόντος] και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που πρέπει να προσέξετε.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, σταματήστε τη χρήση του [ονομασία προϊόντος] και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια:

- κοκκινωπές, επίπεδες, στοχοειδείς ή κυκλικές πλάκες στον κορμό, συχνά με φλύκταινες στο κέντρο, αποφολίδωση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εκδηλώνονται μετά από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το φάρμακο [ονομασία προϊόντος] προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις, αυτό μπορεί να συμβεί με οποιοδήποτε φάρμακο. Πρέπει να ζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης. [...]

3. Glofitamab – Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με ανοσοδραστικά κύτταρα (EPITT αριθ. 20058)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Columvi πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο και ο οποίος έχει πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση βαριάς μορφής αντιδράσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και το σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS).

Δοσολογία
Παρακολούθηση ασθενών
[...]

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα του CRS και του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS) μετά τη χορήγηση Columvi.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο, τα σημεία και τα συμπτώματα του CRS και του ICANS και να λαμβάνουν συμβουλές να επικοινωνούν αμέσως με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα CRS και/ή ICANS (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 3. Βαθμολόγηση του CRS σύμφωνα με την ASTCT και οδηγίες αντιμετώπισης του CRS

Βαθμός ¹	Αντιμετώπιση του CRS	Για την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του Columvi
Βαθμός 1 Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Εάν το CRS παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης: - Διακόψτε προσωρινά την έγχυση και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα - Ξαναρχίστε την έγχυση με μειωμένο ρυθμό όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν - Εάν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν, διακόψτε την τρέχουσα έγχυση Εάν το CRS παρουσιαστεί μετά την έγχυση: - Αντιμετωπίστε τα συμπτώματα Εάν το CRS διαρκεί περισσότερες από 48 ώρες μετά από την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων: - Εξετάστε τη χρήση κορτικοστεροειδών³ - Εξετάστε τη χρήση τοσιλιζουμάμπης⁴ <u>Για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) με ταυτόχρονη εκδήλωση ICANS, ανατρέξτε στον πίνακα 4.</u>	- Βεβαιωθείτε ότι τα συμπτώματα έχουν επιλυθεί τουλάχιστον 72 ώρες πριν από την επόμενη έγχυση - Εξετάστε το ενδεχόμενο μειωμένου ρυθμού έγχυσης²

[Οι αλλαγές εμφανίζονται μόνο για τον βαθμό 1 CRS ανωτέρω· στις τελικές επικαιροποιημένες πληροφορίες προϊόντος της ΕΕ, το ίδιο προτεινόμενο κείμενο για το CRS με ταυτόχρονη εκδήλωση ICANS (Πίνακας 4), πρέπει να συμπεριληφθεί στον βαθμό 2, στον Βαθμό 3 και στον Βαθμό 4]

Αντιμετώπιση του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS)

Με το πρώτο σημείο του ICANS, ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα, εξετάστε το ενδεχόμενο υποστηρικτικής θεραπείας, νευρολογικής αξιολόγησης και διακοπής της χορήγησης του Columvi (βλ. Πίνακα 4). Αποκλείστε άλλα αίτια των νευρολογικών συμπτωμάτων. Εάν υπάρχει υποψία για ICANS, η χορήγησή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Βαθμολόγηση του ICANS και οδηγίες αντιμετώπισης του ICANS

Βαθμός¹	Παρουσίαση συμπτωμάτων²	Αντιμετώπιση του ICANS	
		<u>Με ταυτόχρονη εκδήλωση CRS</u>	<u>Μη ταυτόχρονη εκδήλωση CRS</u>
<u>Βαθμός 1</u>	<u>Βαθμολογία ICE³ 7-9</u> <u>ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης⁴: ο ασθενής αφυπνίζεται αυθόρμητα</u>	• <u>Αντιμετωπίστε το CRS σύμφωνα με τον Πίνακα 3.</u> • <u>Παρακολουθήστε τα νευρολογικά συμπτώματα και εξετάστε το ενδεχόμενο συμβουλής και αξιολόγησης από νευρολόγο, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.</u>	• <u>Παρακολουθήστε τα νευρολογικά συμπτώματα και εξετάστε το ενδεχόμενο συμβουλής και αξιολόγησης από νευρολόγο, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.</u>
		<u>Διακόψτε τη χορήγηση Columvi έως ότου υποχωρήσει το ICANS.</u> <u>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων.</u>	
<u>Βαθμού 2</u>	<u>Βαθμολογία ICE³ 3-6</u> <u>ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης⁴: αφύπνιση από φωνή</u>	• <u>Χορηγήστε τοκιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον πίνακα 3 για την αντιμετώπιση του CRS.</u> • <u>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά την έναρξη της τοκιλιζουμάμπης, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη⁵ 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες, εφόσον δεν λαμβάνετε ήδη άλλα κορτικοστεροειδή. Συνεχίστε τη χρήση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων στον βαθμό 1 ή χαμηλότερο και, στη συνέχεια, διακόψτε με σταδιακή μείωση.</u>	• <u>Χορηγείτε δεξαμεθαζόνη⁵ 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες.</u> • <u>Συνεχίστε τη χρήση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων στον βαθμό 1 ή χαμηλότερο και, στη συνέχεια, διακόψτε με σταδιακή μείωση.</u>

Βαθμός ¹	Παρουσίαση συμπτωμάτων ²	Αντιμετώπιση του ICANS	
		Με ταυτόχρονη εκδήλωση CRS	Μη ταυτόχρονη εκδήλωση CRS
		Διακόψτε τη λήψη Columvi έως ότου υποχωρήσει το ICANS. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων. Εξετάστε το ενδεχόμενο να ζητήσετε συμβουλές νευρολόγων και άλλων ειδικών για περαιτέρω αξιολόγηση, κατά περίπτωση.	
Βαθμός 3	Βαθμολογία ICE³ 0-2 ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης⁴: αφύπνιση μόνο με απτικά ερεθίσματα. ή επιληπτικές κρίσεις⁴, είτε: • κάθε κλινική επιληπτική κρίση, εστιασμένη ή γενικευμένη, που υποχωρεί ταχέως, ή • κρίσεις χωρίς σπασμούς στο ΗΕΓ που υποχωρούν με παρέμβαση. ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση: εστιακό/τοπικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση⁴	• Χορηγήστε τοκιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον πίνακα 3 για την αντιμετώπιση του CRS. • Επιπλέον, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη⁵ 10 mg ενδοφλεβίως με την πρώτη δόση τοκιλιζουμάμπης και επαναλαμβάνετε τη δόση κάθε 6 ώρες, εάν δεν λαμβάνετε ήδη άλλα κορτικοστεροειδή. Συνεχίστε τη χρήση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων στον βαθμό 1 ή χαμηλότερο και, στη συνέχεια, διακόψτε με σταδιακή μείωση.	• Χορηγείτε δεξαμεθαζόνη⁵ 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. • Συνεχίστε τη χρήση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων στον βαθμό 1 ή χαμηλότερο και, στη συνέχεια, διακόψτε με σταδιακή μείωση.
		Διακόψτε τη λήψη Columvi έως ότου υποχωρήσει το ICANS. Για συμβάματα ICANS Βαθμού 3 που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση εντός 7 ημερών, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας με Columvi. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων. Εξετάστε το ενδεχόμενο να ζητήσετε συμβουλές νευρολόγων και άλλων ειδικών για περαιτέρω αξιολόγηση, κατά περίπτωση.	

Βαθμός ¹	Παρουσίαση συμπτωμάτων ²	Αντιμετώπιση του ICANS	
		Με ταυτόχρονη εκδήλωση CRS	Μη ταυτόχρονη εκδήλωση CRS
Βαθμός 4	Βαθμολογία ICE³ 0 <u>Η επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης⁴, είτε:</u> - ο ασθενής είναι μη αφυπνίσιμος ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα για να αφυπνιστεί, ή - λήθαργος ή κώμα· <u>ή επιληπτικές κρίσεις⁴, είτε:</u> - απειλητική για τη ζωή, παρατεταμένη επιληπτική κρίση (> 5 λεπτά) ή - επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις, βάσει κλινικής εικόνας ή ηλεκτρικής δραστηριότητας, χωρίς επιστροφή στην γραμμή αναφοράς ενδιάμεσως· <u>ή κινητικά ευρήματα⁴:</u> - βαθιά εστιακή κινητική αδυναμία, όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση· <u>ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση/εγκεφαλικό οίδημα⁴, με σημεία/συμπτώματα, όπως:</u> - διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση, ή - στάσεις απεγκεφαλισμού ή αποφλοιώσης, ή - παράλυση του βου κρανιακού νεύρου, ή - οίδημα οπτικής θηλής, ή - τριάδα του Cushing	- Χορηγήστε τοκιλιζουμάμμη σύμφωνα με τον πίνακα 3 για την αντιμετώπιση του CRS. - Όπως παραπάνω, ή εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 1 000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης την ημέρα ενδοφλεβίως με την πρώτη δόση τοκιλιζουμάμης και συνεχίστε τη χορήγηση 1 000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης την ημέρα ενδοφλεβίως για 2 ή περισσότερες ημέρες.	- Χορηγείτε δεξαμεθαζόνη⁵ 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. - Συνεχίστε τη χρήση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων στον βαθμό 1 ή χαμηλότερο και, στη συνέχεια, διακόψτε με σταδιακή μείωση. - Εναλλακτικά, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 1 000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Εάν υπάρξει βελτίωση των συμπτωμάτων, τότε αντιμετωπίζετε όπως ανωτέρω.
		<u>Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία Columvi.</u> <u>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμης) ως προφυλακτικής αγωγής κατά των επιληπτικών κρίσεων. Εξετάστε το ενδεχόμενο να ζητήσετε συμβουλές νευρολόγων και άλλων ειδικών για περαιτέρω αξιολόγηση, κατά περίπτωση. Σε περίπτωση αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης/εγκεφαλικού οιδήματος, ανατρέξτε στις θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση.</u>	

¹ Ομόφωνα κριτήρια βαθμολόγησης της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμόσχευσης και Κυτταρικής Θεραπείας (Lee 2019).

² Η διαχείριση του ICANS καθορίζεται από το πιο σοβαρό συμβάν, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλο αίτιο.

³ Εάν ο ασθενής είναι αφυπνίσιμος και ικανός να υποβληθεί σε **Αξιολόγηση της σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας (ICE)**, αξιολογήστε:
Προσανατολισμός (όσον αφορά το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο = 4 βαθμοί)
Κατονομασία (Κατονομασία 3 αντικειμένων (π.χ. υπόδειξη ρολογιού, στυλό, κουμπιού) = 3 βαθμοί)
Εκτέλεση εντολών (π.χ. «Δείξτε μου 2 δάχτυλα» ή «Κλείστε τα μάτια και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας» = 1 βαθμός)

Γράψιμο (Ικανότητα να γράψει μια σταθερή πρόταση = 1 βαθμός):

Προσοχή (μέτρηση από το 100 και κάτω κατά δέκα = 1 βαθμός).

Εάν ο ασθενής είναι μη αφυπνίσιμος και δεν είναι σε θέση να διενεργήσει αξιολόγηση ICE (ICANS βαθμού 4) = 0 βαθμοί.

⁴ Δεν μπορεί να αποδοθεί σε καμία άλλη αιτία.

⁵ Όλες οι αναφορές στη χορήγηση δεξαμεθαζόνης εννοούν δεξαμεθαζόνη ή ισοδύναμο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα

Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS) μετά τη θεραπεία με Columvi, το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο ή απειλητικό για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

Το ICANS μπορεί να εμφανιστεί ταυτόχρονα με το CRS ή μπορεί να μη συνυπάρχει με CRS. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ICANS είναι μεταξύ άλλων σύγχυση, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, αποπροσανατολισμός, επιληπτικές κρίσεις, αφασία και δυσγραφία.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα του ICANS μετά τη χορήγηση Columvi και να υποβάλλονται αμέσως σε θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν την οδηγία να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα (βλ. κάρτα ασθενούς παρακάτω).

Κατά την εμφάνιση των πρώτων σημείων ή συμπτωμάτων ICANS, αντιμετωπίστε σύμφωνα με τις οδηγίες αντιμετώπισης ICANS που παρέχονται στον Πίνακα 4. Η θεραπεία με Columvi πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά, σύμφωνα με τις συστάσεις.

Κάρτα ασθενούς

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με τον κίνδυνο CRS και ICANS, και για τα σημεία και συμπτώματα του CRS και του ICANS. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν την οδηγία να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα του CRS και του ICANS. Στους ασθενείς πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς και να λαμβάνουν οδηγίες να την έχουν πάντα μαζί τους. Η κάρτα αυτή περιγράφει συμπτώματα του CRS και του ICANS, τα οποία, εάν παρουσιαστούν, θα πρέπει να ωθήσουν τον ασθενή να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Columvi έχει ~~μικρή~~ σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης συμπτωμάτων ICANS, οι ασθενείς που λαμβάνουν Columvi διατρέχουν κίνδυνο επηρεασμού του επιπέδου συνείδησης (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς ~~που εμφανίζουν συμπτώματα~~ θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων για 48 ώρες μετά από κάθε μία από τις δύο πρώτες δόσεις κατά τη φάση της βαθμιαίας αύξησης της δόσης και, σε περίπτωση που εμφανίσουν νέα συμπτώματα του ICANS (σύγχυση, αποπροσανατολισμός, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης) και/ή CRS (πυρεξία, ταχυκαρδία, υπόταση, ρίγη, υποξία), πρέπει να συνιστάται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3-4
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα ¹³	Συχνές	Όχι συχνές

¹³ ICANS με βάση Lee 2019 και περιλαμβάνει υπνηλία, νοητική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, παραλήρημα και αποπροσανατολισμό.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα

Ανεπιθύμητες ενέργειες ICANS, συμπεριλαμβανομένου βαθμού 3 και υψηλότερου, αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις του ICANS ήταν η σύγχυση, το επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, ο αποπροσανατολισμός, οι επιληπτικές κρίσεις, η αφασία και η δυσγραφία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η έναρξη της νευρολογικής τοξικότητας ήταν ταυτόχρονη με το CRS στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Ο χρόνος που παρατηρήθηκε μέχρι την έναρξη της πλειονότητας του συμπτωμάτων ICANS ήταν 1-7 ημέρες με μέσο όρο 2 ημέρες μετά την πιο πρόσφατη δόση. Μόνο λίγα συμβάματα αναφέρθηκαν περισσότερο από έναν μήνα μετά την έναρξη της χορήγησης Columvi.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Columvi

[...]

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε το Columvi. Τα συμπτώματα κάθε μιας ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρονται στην παράγραφο 4.

[...]

• **Νευρολογική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα:** Επιδράσεις στο νευρικό σύστημα. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται αίσθημα σύγχυσης, αποπροσανατολισμού, μικρότερης εγρήγορσης, επιληπτικές κρίσεις ή δυσκολία στη γραφή και/ή την ομιλία. Απαιτείται στενή παρακολούθηση.

[...]

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Columvi ~~έχει μικρή~~ μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων, ποδηλάτου και χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Εάν αισθάνεστε οποιαδήποτε συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (όπως πυρετό, ταχύ καρδιακό ρυθμό, αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ρίγη ή δύσπνοια) — μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Μην οδηγείτε, χρησιμοποιείτε εργαλεία ή χειρίζεστε μηχανές για τουλάχιστον 48 ώρες μετά από κάθε μία από τις πρώτες δύο δόσεις Columvi ή εάν εκδηλώνετε συμπτώματα του ICANS (όπως αίσθημα σύγχυσης, αποπροσανατολισμού, μικρότερης εγρήγορσης, επιληπτικές κρίσεις ή δυσκολία στη γραφή ή/και την ομιλία) και/ή συμπτώματα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (όπως πυρετό, ταχύ καρδιακό ρυθμό, αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ρίγη ή δύσπνοια)). Εάν έχετε επί του παρόντος τέτοια συμπτώματα, αποφύγετε τις δραστηριότητες αυτές και επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο κάτω — ενδέχεται να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

[...]

- **Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδρατικά κύτταρα (συχνές):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, μικρότερη εγρήγορση, επιληπτικές κρίσεις ή δυσκολία στη γραφή ή/και την ομιλία

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ Δ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου Κάρτα ασθενούς

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Columvi πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς, η οποία θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου του Columvi.
- Κατάλογο των συμπτωμάτων του CRS και του ICANS ώστε να προτρέπουν τους ασθενείς να κάνουν τις κατάλληλες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης αναζήτησης ιατρικής φροντίδας σε περίπτωση εμφάνισής τους.
- Οδηγίες ότι ο ασθενής πρέπει να έχει την κάρτα ασθενούς πάντα μαζί του και να την επιδεικνύει σε επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του (π.χ. επαγγελματίες υγείας επειγόντων περιστατικών κ.λπ.).
- Ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας ότι η θεραπεία με Columvi σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης CRS και ICANS.

4. Αγωνιστές υποδοχέων γλυκανόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1): ντουλαγλουτίδη· εξενατίδη· ινσουλίνη degludec, λιραγλουτίδη· λιραγλουτίδη· ινσουλίνη γλαργίνη, λιξισενατίδη· λιξισενατίδη· σεμαγλουτίδη· τирζεπατίδη – Εισρόφηση και εισροφητική πνευμονία (EPITT αριθ. 19974)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ουσίες: σεμαγλουτίδη, λιραγλουτίδη, ινσουλίνη degludec/λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, λιξισενατίδη, ινσουλίνη γλαργίνη/λιξισενατίδη, εξενατίδη

Εισρόφηση σε συνδυασμό με γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής εισρόφησης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και υποβάλλονται σε γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή. Συνεπώς, πριν από την εκτέλεση επεμβάσεων με γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος υπολειμματικού γαστρικού περιεχομένου λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ουσία: τирζεπατίδη

Εισρόφηση σε συνδυασμό με γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής εισρόφησης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και υποβάλλονται σε γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή. Συνεπώς, πριν από την εκτέλεση επεμβάσεων με γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος υπολειμματικού γαστρικού περιεχομένου λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Ουσίες: σεμαγλουτίδη, λιραγλουτίδη, ινσουλίνη degludec/λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, λιξισενατίδη, ινσουλίνη γλαργίνη/λιξισενατίδη, εξενατίδη, τριζεπατίδη

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν γνωρίζετε ότι πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση με αναισθησία (ύπνος), ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παίρνετε το [ονομασία προϊόντος].

5. 9-δύναμο εμβόλιο του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (ανασυνδυσασμένο, προσροφημένο), εμβόλιο κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων [τύποι 6, 11, 16, 18] (ανασυνδυσασμένο, προσροφημένο) — Κοκκίωμα (ΕΡΙΤΤ αριθ. 20046)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Συχνότητα «Όχι συχνές»: Οζίδιο στο σημείο της ένεσης

Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα «Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)»: όζος (οζίδιο) στο σημείο της ένεσης