



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/347978/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista

Hyväksytty PRAC:n kokouksessa 8.–11. heinäkuuta 2024

Tässä asiakirjassa esitettyjen valmistetietojen sanamuoto noudattaa asiakirjaa nimeltä "PRAC recommendations on signals" (lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean signaaleja koskevat suositukset), joka sisältää valmistetietojen päivitystä koskevien lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositusten koko tekstin sekä joitakin yleisiä ohjeita signaalien käsittelystä. Asiakirja on saatavissa [PRAC:n turvallisuussignaaleja koskevien suositusten verkkosivulla](#) (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on alleviivattu. Nykyinen poistettava teksti on yliviivattu.

1. Asetatsolamidi – keuhkoödeema (EPITT nro 20050)

Ottaen huomioon joissakin kansallisesti hyväksytyissä valmisteissa jo olemassa olevan sanamuodon, myyntiluvan haltijoiden on ehkä tehtävä muutoksia yksittäisiin valmisteteksteihin.

Valmisteyhteenveto

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-sydänperäinen keuhkoödeema

Asetatsolamidista on saatu ilmoituksia sen ottamisen – myös kerta-annoksen – jälkeen ilmenneestä vaikeasta ei-sydänperäisestä keuhkoödeemasta (ks. kohta 4.8). Ei-sydänperäinen keuhkoödeema on kehittynyt tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa asetatsolamidin ottamisen jälkeen. Oireita ovat hengenahdistus, hypoksia ja hengitysvajaus. Jos potilaalla epäillään olevan ei-sydänperäinen keuhkoödeema, asetatsolamidin käyttö on lopetettava ja annettava tukihoitoa. Asetatsolamidia ei saa antaa potilaille, joilla on ollut aikaisemmin ei-sydänperäinen keuhkoödeema asetatsolamidin käytön yhteydessä.

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



4.8 Haittavaikutukset

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Esiintyvyys tuntematon: ei-kardiogeeninen keuhkoödeema

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi] -valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat [valmisteen nimi -valmistetta]

- jos sinulla on ollut aiemmin keuhko- tai hengitysongelmia otettuasi asetatsolamidia.

[...]

Jos sinulla on ollut hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia [valmisteen nimi] ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkäriin (ks. myös kohta 4).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- hengenahdistus tai hengitysvaikeudet. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä keuhkoihin (keuhkoödeema). Tämän haittavaikutuksen yleisyyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin (tuntematon).

2. Bumetanidi – toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (EPITT nro 20033)

Ottaen huomioon joissakin kansallisesti hyväksytyissä valmisteissa jo olemassa olevan sanamuodon, myyntiluvan haltijoiden on ehkä tehtävä muutoksia yksittäisiin valmisteteksteihin.

Valmisteyhteenveto

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä ja Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan, on ilmoitettu muiden sulfonamidia sisältävien valmisteiden kuin antibioottien, myös bumetanidin, käytön yhteydessä. Potilaille on kerrottava Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin merkeistä ja oireista, ja heitä on seurattava tarkasti näiden suhteen. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, bumetanidin käyttö on lopetettava ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Jos potilaalla on ilmennyt bumetanidin käytön yhteydessä jokin vakava haittavaikutus, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, bumetanidihoitoa ei saa enää aloittaa potilaalla uudelleen.

4.8 Haittavaikutukset

Bumetanidin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmäluokassa iho ja ihonalainen kudος, yleisyys tuntematon:

Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi]

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat [valmisteen nimi],

- jos sinulla on joskus ollut vaikea ihottuma tai ihon kesimistä, rakkuloita ja/tai suun haavaumia otettuasi [valmisteen nimi] tai muita sulfonamideja, kuten loop-diureetteja.
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia.
- [...]

[Valmisteen nimi] käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeista ihoreaktioista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä. Lopeta [valmisteen nimi] käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvattuja vaikeiden ihoreaktioiden oireita.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Merkittäviä haittavaikutuksia, joiden ilmaantumista on tarkkailtava.

Lopeta [valmisteen nimi] käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- punoittavat, ihon tasolla vartalolla olevat maalitaulun näköiset tai rengasmaiset läiskät, joiden keskellä saattaa olla rakkuloita, ihon kesiminen, haavaumat suussa, nielussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä. Näitä vaikeita iho-oireita voivat edeltää kuumeilu ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

~~Vaikka allergisia reaktioita ei tiedetä esiintyvän [tuotteen nimi] käytön yhteydessä, mikä tahansa lääke voi aiheuttaa niitä. Hakeudu välittömästi lääketieteelliseen hoitoon, jos saat jonkin seuraavista oireista. Sinulla voi olla vaikea allerginen reaktio. [...]~~

3. Glofitamabi – immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (EPITT nro 20058)

Valmisteyhteenveto

4.2 Annostus ja antotapa

Columvi-valmisteen saa antaa vain syöpäpotilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, kun saatavilla on asianmukainen lääketieteellinen tuki sytokiinioireyhtymään liittyvien ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) vaikea-asteisten reaktioiden hoitoon.

Annostus
Potilaan seuranta
[...]

Kaikkia potilaita on seurattava sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) merkkien ja oireiden varalta Columvi-valmisteen annon jälkeen.

Kaikille potilaille on kerrottava sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän riskistä sekä niiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on kehoitettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen heti, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän ja/tai immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireita tai löydöksiä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3. ASTCT:n sytokiinioireyhtymän vaikeusasteluokitus ja sytokiinioireyhtymän hoito-ohjeet

Vaikeusaste ¹	Sytokiinioireyhtymän hoito	Seuraavassa suunnitellussa Columvi-infuusiossa
1. aste Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion aikana • keskeytä infuusio ja hoida oireet kun oireet häviävät, jatka infuusiota hitaammalla antonopeudella • jos oireet uusiutuvat, keskeytä parhaillaan annettava infuusio. Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion jälkeen • hoida oireet. Jos sytokiinioireyhtymä kestää yli 48 h oireiden hoidon jälkeen • harkitse kortikosteroideja³ • harkitse tosilitsumabia⁴. <u>Taulukossa 4 on tietoa sytokiinioireyhtymästä samanaikaisen ICANS-oireyhtymän kanssa.</u>	• Varmista, että oireet ovat hävinneet viimeistään 72 tuntia ennen seuraavaa infuusiota. • Harkitse hitaampaa infuusionopeutta².

[yllä muutokset on esitetty vain 1. asteen sytokiinioireyhtymän (CRS) osalta; sama ehdotettu teksti Taulukossa 4 on tietoa sytokiinioireyhtymästä samanaikaisen ICANS-oireyhtymän kanssa. lisätään sytokiinioireyhtymän 2., 3. ja 4. vaikeusasteeseen liittyviin lopullisiin päivitettyihin valmistetietoihin (EU).]

Immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) hallinta

ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien yhteydessä harkitaan sen tyyppin ja vaikeusasteen perusteella tukihoidtoa, neurologista arviointia ja Columvi-hoidon keskeyttämistä (ks. taulukko 4). Sulje pois muut neurologisten oireiden syyt. Jos on syytä epäillä ICANS-oireyhtymää, sitä hoidetaan taulukon 4 suositusten mukaisesti.

Taulukko 4. ICANS-oireyhtymän vaikeusasteluokitus ja hoito-ohjeet

Vaikeusaste ¹	Oireet ²	ICANS-oireyhtymän hoito	
		Samanaikainen sytokiinioireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää
1. aste	ICE-pisteet: 7–9 ³ tai alentunut tajunnan taso ⁴ : <u>havahtuu tilasta spontaanisti</u>	- Sytokiinioireyhtymän hoito taulukon 3 mukaisesti. - Seurataan neurologisia oireita ja harkitaan neurologista konsultointia ja arviointia lääkärin harkinnan mukaan.	Seurataan neurologisia oireita ja harkitaan neurologista konsultointia ja arviointia lääkärin harkinnan mukaan.
		Keskeytetään Columvi-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä on hävinnyt. Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohdauksen estämiseksi.	
2. aste	ICE-pisteet: 3–6 ³ tai alentunut tajunnan taso ⁴ : <u>havahtuu tilasta reagoimalla ääneen</u>	- Annetaan tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukossa 3 esitetyn mukaisesti. - Jos tosilitsumabihoidon aloittamisen jälkeen tila ei parane, annetaan deksametasonia⁵ 10 mg laskimoon kuuden tunnin välein, jos muut kortikosteroidit eivät ole jo käytössä. Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.	- Annetaan deksametasonia⁵ 10 mg suonensisäisesti kuuden tunnin välein. - Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.
		Keskeytetään Columvi-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä on hävinnyt. Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohdauksen estämiseksi. Harkitaan tarvittaessa neurologin ja muiden asiantuntijoiden konsultointia lisäarviointia varten.	

<u>Vaikeusaste¹</u>	<u>Oireet²</u>	<u>ICANS-oireyhtymän hoito</u>	
		<u>Samanaikainen sytokiinioireyhtymä</u>	<u>Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää</u>
<u>3. aste</u>	<u>ICE-pisteet: 0–2³</u> <u>tai alentunut tajunnan taso⁴: havahtuu tilasta vain reagoimalla kosketusärsykkeeseen</u> <u>tai kouristuskohtaukset⁴, joko</u> <u>kliiniset kouristuskohtaukset, paikalliset tai yleistyneet, jotka häviävät nopeasti, tai</u> <u>sähköenkefalografiassa (EEG) näkyvät kouristamattomat kohtaukset, jotka häviävät interventiolla</u> <u>tai kohonnut kallon sisäinen paine: fokaalinen/paikallinen turvotus neurokuvantamisessa⁴</u>	• <u>Annetaan tosiliitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukossa 3 esitetyn mukaisesti.</u> • <u>Lisäksi annetaan deksametasonia⁵ 10 mg suonensisäisesti ensimmäisen tosiliitsumabiannoksen kanssa, ja uusi annos annetaan 6 tunnin välein, jos muita kortikosteroideja ei jo käytetä. Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</u>	• <u>Annetaan deksametasonia⁵ 10 mg suonensisäisesti kuuden tunnin välein.</u> • <u>Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</u>
		<u>Keskeytetään Columvi-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä on hävinnyt.</u> <u>Jos 3:n vaikeusasteen ICANS-tapahtumat eivät parane seitsemän päivän kuluessa, tulee harkita Columvi-hoidon pysyvää lopettamista.</u> <u>Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohtausten estämiseksi. Harkitaan tarvittaessa neurologin ja muiden asiantuntijoiden konsultointia jatkoarviointia varten.</u>	

Vaikeusaste¹	Oireet²	ICANS-oireyhtymän hoito	
		Samanaikainen sytokiinioireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää
4. aste	<u>ICE-pisteet: 0³</u> <u>tai alentunut tajunnan taso⁴, ja</u> • <u>potilas ei virkoa tai tarvitsee virotakseen voimakkaita tai toistuvia kosketusärsykeitä, tai</u> • <u>potilas on tajuton tai koomassa</u> <u>tai kouristuskohtaukset⁴, joko</u> • <u>hengenvaarallisesti pitkittyneet kouristuskohtaukset (> 5 minuuttia) tai</u> • <u>toistuvat kliiniset tai sähköiset kouristuskohtaukset, joiden välillä ei ole palautumista normaalille tasolle</u> <u>tai motoriset löydökset⁴:</u> • <u>syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi</u> <u>tai kohonnut kallon sisäinen paine / aivoturvotus⁴, jonka merkkejä/oireita ovat esimerkiksi</u> • <u>neurokuvantamisessa havaittava diffuusi aivoturvotus tai</u> • <u>deserebraatio- tai dekortikaatiotilan asento, tai</u> • <u>VI aivohermon halvaus, tai</u> • <u>papilledema tai</u> • <u>Cushingin triadi</u>	• <u>Annetaan tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukossa 3 esitetyn mukaisesti.</u> • <u>Kuten edellä, tai harkitaan metyyliiprednisolonin antamista 1 000 mg vuorokaudessa laskimoon ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa, minkä jälkeen jatketaan metyyliiprednisolonia 1 000 mg vuorokaudessa laskimoon kahden tai useamman päivän ajan.</u>	• <u>Annetaan deksametasonia⁵ 10 mg suonensisäisesti kuuden tunnin välein.</u> • <u>Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</u> • <u>Vaihtoehtoisesti harkitaan metyyliiprednisolonin antamista 1 000 mg vuorokaudessa laskimoon kolmen päivän ajan. Oireiden lievittyessä niitä hoidetaan edellä kuvatulla tavalla.</u>
		<u>Columvi-hoito lopetetaan pysyvästi.</u> <u>Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levitirasetaamia) kouristuskohtausten estämiseksi. Harkitaan tarvittaessa neurologin ja muiden asiantuntijoiden konsultointia lisäarviointia varten. Kohonneessa kallon sisäisessä paineessa tai aivoturvotuksessa noudatetaan paikallisia hoito-ohjeita.</u>	

¹ ICANS-oireyhtymä ASTCT-asteikolla (Lee 2019).

² Vakavin tapahtuma (jolla ei ole mitään muuta syytä) määrittelee hoidon.

³ Jos potilas on virkeä ja kykenevä **Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)-arviointiin**, määritellään

orientaatio (vuosi, kuukausi, kaupunki, sairaala = 4 pistettä)

nimeäminen (3 esineen nimeäminen, joita ovat esim. kello, kynä, painike = 3 pistettä)

ohjeiden noudattaminen (esim. "nosta kaksi sormea" tai "sulje silmät ja työnnä kieli ulos" = 1 piste)

kirjoittaminen (kyky kirjoittaa tavanomainen lause = 1 piste)

keskittyminen (laskeminen sadasta alaspäin kymmenen numeron välein = 1 piste).

Jos potilas ei ole herätettävissä eikä kykene tekemään ICE-arviota (ICANS-oireyhtymän 4. vaikeusaste) = 0 pistettä.

⁴ Ilman muuta tiedossa olevaa syytä.

⁵ Kaikki maininnat deksametasonin antamisesta viittaavat deksametasoniin tai vastaavaan valmisteeseen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä

Columvi-hoidon jälkeen on esiintynyt vakavia immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) tapauksia, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

ICANS voi puhjeta samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän oireiden hävittyä tai ilman sytokiinioireyhtymää. ICANSin kliinisiä merkkejä ja oireita voivat olla mm. sekavuus, tajunnantason aleneminen, tietämättömyys ajasta ja paikasta, kouristuskohtaukset, afasia ja dysgrafia.

Potilaita on seurattava ICANSin merkkien ja oireiden varalta Columvin antamisen jälkeen ja tarvittaessa hoidettava viipymättä. Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos merkkejä tai oireita ilmaantuu milloin tahansa (ks. *potilaskortti* jäljempänä).

ICANSin ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa potilasta hoidetaan taulukossa 4 annettujen ICANS-ohjeiden mukaisesti. Columvi-hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi suosituksen mukaisesti.

Potilaskortti

Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän riskistä sekä sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän merkeistä ja löydöksistä. Potilaita on kehotettava hakeutumaan heti lääkäriin, jos heille ilmaantuu sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireita ja löydöksiä. Potilaille pitää antaa potilaskortti, ja heitä on kehotettava pitämään se aina mukanaan. Kortissa kuvataan sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireet ja kehotetaan hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmaantuu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Columvilla on ~~vähäinen~~ huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Columvia saavilla potilailla on riski sairastua ICANSiin ja siten riski tajunnan tason alenemiseen (ks. kohta 4.4). Potilaita on ohjeistettava välttämään ajamista tai koneiden käyttöä 48 tunnin ajan molempien kahden ensimmäisen annoksen jälkeen annoksen asteittaisen nostamisen aikana, samoin jos immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän mitkä tahansa oireet alkavat (sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta, alentunut tajunnantaso) ja/tai ilmaantuu sytokiinioireyhtymän oireita (kuumetta, takykardiaa, hypotensiota, vilunväristyksiä, hypoksiaa), pitää kehoittaa olemaan ajamatta ajoneuvoa tai käyttämättä koneita, kunnes oireet häviävät (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusasteet 3 ja 4
-----------------	----------------	----------------------	----------------------

Hermosto	<u>immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä¹³</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>
-----------------	---	----------------	--------------------------

¹³ICANS-tutkimuksessa (Lee, 2019) uneliaisuus, kognitiivinen häiriö, sekavuus, delirium ja tietämättömyys ajasta ja paikasta.

Valikoitujen haattavaikutusten kuvaus

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä

ICANSsta on ilmoitettu kliinisten tutkimusten yhteydessä ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, mukaan lukien vaikeusaste 3 ja sitä vaikeammat oireet. Yleisimmät ICANS-hoidon kliiniset oireet olivat sekavuus, tajunnan tason aleneminen, tietämättömyys ajasta ja paikasta, kouristuskohtaukset, afasia ja dysgrafia. Saatavilla olevien tietojen perusteella neurologinen toksisuus puhkesi useimmissa tapauksissa samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa.

ICANSin havaittiin alkaneen enimmäkseen 1–7 päivää (mediaani 2 päivää) viimeisimmän annoksen jälkeen. Vain muutaman tapahtuman ilmoitettiin alkaneen yli kuukauden kuluttua Columvin käytön aloittamisesta.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Columvi-valmistetta

[...]

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haattavaikutuksista Columvi-hoidon aikana Haattavaikutusten oireet luetellaan kohdassa 4.

[...]

• Neurologinen toksisuus, mukaan lukien immuuniefektorisoluihin liittyvä

neurotoksisuusoireyhtymä: Vaikutukset hermostoon. Oireita ovat sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta, valppauden heikkeneminen, kouristuskohtaukset tai kirjoitus- ja/tai puhevaikeudet. Tiivis seuranta on tarpeen.

[...]

Ajaminen ja koneiden käyttö

Columvi-valmiste ~~on vähäinen vaikutus~~ voi vaikuttaa ajokykyyn, kykyyn pyöräillä tai käyttää työkaluja tai koneita.

~~Jos saat oireita, jotka voivat vaikuttaa ajokykyysi, mukaan lukien sytokiinioireyhtymän oireet (kuten kuumetta, nopeaa sydämen sykettä, huimauksen tai pyöräytyksen tunnetta, vilunväristyksiä tai hengenahdistusta), älä aja moottoriajoneuvoa, pyöräile äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on parantunut.~~

Älä aja, käytä työkaluja tai koneita vähintään 48 tuntiin kahden ensimmäisen Columvi-annoksen jälkeen tai jos sinulle kehittyy ICANS:n oireita (kuten sekavuutta, tietämättömyyttä ajasta ja paikasta, valppauden heikkenemistä, kouristuskohtauksia tai kirjoitus- ja/tai puhevaikeuksia ja/tai sytokiinioireyhtymän oireita (kuten kuume, nopea syke, huimauksen tai pyöräytyksen tunne, vilunväristykset tai hengenahdistus). Jos sinulla on tällaisia oireita, vältä näitä toimia ja ota yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan. Lisätietoja haattavaikutuksista on kohdassa 4.

4. Mahdolliset haattavaikutukset

Vakavat haattavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin jäljempänä luetelluista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

[...]

• **Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (yleinen):** oireita voivat olla muun muassa sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta, valppauden heikkeneminen, kouristuskohotukset tai kirjoitus- ja/tai puhevaikeudet.

LIITE II D: EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi: potilaskortti

Kaikille Columvi-hoitoa saaville potilaille annetaan potilaskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Columvi-valmisteen määränneen lääkärin yhteystiedot
- luettelo sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireista, jotta potilas voi ryhtyä toimenpiteisiin, kuten hakeutua välittömästi lääkäriin näiden tilojen oireiden ilmaantuessa
- ohjeet, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan ja näytettävä se hänen hoitoonsa osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille (eli päivystyspoliklinikan terveydenhuollon ammattilaisille jne.)
- tieto potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että Columvi-hoitoon liittyy sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän riski.

4. Glukagonin kaltaiset peptidi 1 (GLP-1) -reseptoriagonistit: dulaglutidi; eksenatidi; degludekinsuliini, liraglutidi; liraglutidi; glargininsuliini, liksisenatidi; liksisenatidi; semaglutidi; tirtsepatidi – aspiraatio ja aspiraatiopneumonia (EPITT nro 19974)

Valmisteyhteenveto

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aineet: semaglutidi, liraglutidi, degludekinsuliini/liraglutidi, dulaglutidi, liksisenatidi, glargininsuliini/liksisenatidi, eksenatidi

Aspiraatio yleisanestesian tai syvän sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniatapauksista. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentyksen takia (ks. 4.8) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana suoritettavia toimenpiteitä.

Aine: tirtsepatidi

Aspiraatio yleisanestesian tai syvän sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniatapauksista. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentyksen takia (ks. 5.1) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana

suoritettavia toimenpiteitä.

Pakkausseloste

Aineet: semaglutidi, liraglutidi, degludekinsuliini/liraglutidi, dulaglutidi, liksisenatidi, glargininsuliini/liksisenatidi, eksenatidi, tirtsepatidi

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [kauppanimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Jos tiedossa on anestesiaa (nukutusta) vaativa kirurginen toimenpide, kerro lääkärille käyttäväsi [valmisteen nimi].

5. 9-valenttinen ihmisen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu); ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu) – granulooma (EPITT nro 20046)

Valmisteyhteenveto

4.8 Haittavaikutukset

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleisyys ”melko harvinainen”: Injektiokohdan kyhmy

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys ”melko harvinainen (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä sadasta)”: pistoskohdan kyhmy