



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/347984/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Jauni formulējumi zāļu informācijā – izraksti no PRAC ieteikumiem par signāliem

Pieņemts PRAC sēdē 2024. gada 8.–11. jūlijā

Formulējumi zāļu informācijā šajā dokumentā ir iegūti no dokumenta “PRAC ieteikumi par signāliem”, kas satur PRAC ieteikumu par zāļu informācijas atjauninājumiem visu tekstu, kā arī dažas vispārīgas vadlīnijas par darbu ar signāliem. Tas ir atrodams Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ([Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC](#)) ieteikumu par drošuma signāliem tīmekļa vietnē (tikai angļu valodā).

Zāļu informācijai pievienotais jaunais teksts ir pasvītrots. Pašreizējais teksts, kas tiks dzēsts, ir pārsvītrots.

1. Acetazolamīds — plaušu tūska (EPITT Nr. 20050)

Nemot vērā jau esošo formulējumu dažām nacionāli reģistrētām zālēm, reģistrācijas apliecību īpašniekiem var būt nepieciešams pielāgot tekstu atsevišķām zālēm.

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekardioģēna plaušu tūska

Ir ziņots par smagiem nekardioģēnas plaušu tūskas gadījumiem pēc acetazolamīda lietošanas, arī pēc vienas devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekardioģēna plaušu tūska parasti rodas dažu minūšu līdz dažu stundu laikā pēc acetazolamīda lietošanas. Simptomi bija dispnoja, hipoksija un elpošanas mazspēja. Ja ir aizdomas par nekardioģēnu plaušu tūska, acetazolamīda lietošana jāpārtrauc un jāveic uzturoša terapija. Acetazolamīdu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem iepriekš pēc acetazolamīda lietošanas novērota nekardioģēna plaušu tūska.

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



4.8. Nevēlamās blakusparādības

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Biežums "nav zināms": Nekardiogēna plaušu tūska

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jums iepriekš ir bijuši plaušu vai elpošanas traucējumi (šķidrums plaušās) pēc acetazolamīda lietošanas.

[...]

Ja pēc [zāļu nosaukums] lietošanas Jums rodas elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības (skatīt arī 4. punktu).

4. Iespējamās blakusparādības

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkurš no šiem simptomiem:

- Ja Jums ir elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos plaušās (plaušu tūska). Šīs blakusparādības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināms).

2. Bumetanīds – toksiska epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms (EPITT Nr. 20033)

Nemot vērā jau esošo formulējumu dažām nacionāli reģistrētām zālēm, reģistrācijas apliecību īpašniekiem var būt nepieciešams pielāgot tekstu atsevišķām zālēm.

Zāļu apraksts

4.4. Īpašs brīdinājums un piesardzība lietošanā

Saistībā ar neantibiotiskos sulfonamīdus, tostarp bumetanīdu, saturošām zālēm ir ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un Stīvensa-Džonsona sindromu (Stevens Johnson syndrome, SJS), kas var būt bīstami dzīvībai vai ar letāli. Pacienti ir jāinformē par SJS un TEN pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz tādu pazīmju un simptomu rašanos. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, bumetanīda lietošana jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija. Ja pacientam, lietojot bumetanīdu, ir radusies nopietna reakcija, piemēram, SJS vai TEN, šim pacientam ārstēšanu ar bumetanīdu nekad nedrīkst atsākt.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar bumetanīdu ir ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SOK „Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu „nav zināms”

Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN)

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir radušies smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūslīšu veidošanās un/vai mutes dobuma čūlas pēc [zāļu nosaukums] vai citu sulfonamīdu, piemēram, cilpas diurētisko līdzekļu, lietošanas;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- [...]

Saistībā ar [zāļu nosaukums] terapiju ziņots par nopietnām ādas reakcijām, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Ja pamanāt kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm 4. punktā aprakstītajām nopietnajām ādas reakcijām, pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

4. Iespējamās blakusparādības

Svarīgas blakusparādības, kurām jāpievērš uzmanība.

Pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt jebkuru no šādiem simptomiem:

- iesarkani plakani, mērķim līdzīgi vai apaļi plankumi uz ķermeņa, bieži ar čūlām centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Šie nopietnie izsitumi uz ādas var rasties pēc drudža un gripai līdzīgiem simptomiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze).

~~Lai gan nav zināms, ka alerģiskas reakcijas varētu rasties, lietojot [zāļu nosaukums], tas var notikt ar jebkurām zālēm.~~ Ja Jums ir kāds no tālāk minētajiem simptomiem, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Jums var būt smaga alerģiska reakcija. [...]

3. Glofitamabs — ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (EPITT Nr. 20058)

Zāļu apraksts

4.2. Devas un lietošanas veids

Columvi drīkst ievadīt tikai tāda veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža pacientu diagnostikā un ārstēšanā un kuram ir piekļuve atbilstošam medicīniskajam atbalstam, lai kontrolētu smagas reakcijas, kas saistītas ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (CRS) un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindromu (ICANS).

Devas
Pacienta uzraudzība
[...]

Pēc *Columvi* ievadīšanas visi pacienti ir jāuzrauga attiecībā uz *CRS* un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroma (*ICANS*) pazīmēm un simptomiem.

Visi pacienti ir jākonsultē par *CRS* un *ICANS* risku un pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja viņiem jebkurā laikā parādās *CRS* un/vai *ICANS* pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. tabula. *ASTCT CRS* gradācijas un *CRS* ārstēšanas norādījumi

Pakāpe ¹	<i>CRS</i> ārstēšana	Nākamās plānotās <i>Columvi</i> infūzijas gadījumā
1. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ja <i>CRS</i> rodas infūzijas laikā - Pārtraukt infūziju un ārstēt simptomus - Atsākt infūziju ar lēnāku ātrumu pēc simptomu izzušanas - Ja simptomi atkārtojas, izbeigt infūziju Ja <i>CRS</i> rodas pēc infūzijas: - Ārstēt simptomus Ja <i>CRS</i> ilgst vairāk nekā 48 stundas pēc simptomātiskas ārstēšanas: - Apsvērt kortikosteroīdu³ lietošanu - Apsvērt tocilizumaba⁴ lietošanu <u>Informāciju par <i>CRS</i> ar vienlaicīgu <i>ICANS</i> skatīt 4. tabulā.</u>	- Pārliecināties, ka simptomi ir izzuduši vismaz 72 stundas pirms nākamās infūzijas - Apsvērt lēnāku infūzijas ātrumu²

[izmaiņas norādītas tikai attiecībā uz 1. pakāpes *CRS*; tas pats ierosinātais teksts attiecībā uz *CRS* ar vienlaicīgu *ICANS*, sk. 4. tabulu, galīgajā atjauninātajā ES zāļu informācijā jāiekļauj 2. pakāpes, 3. un 4. pakāpes *CRS*.]

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīta neirotoksicitātes sindroma (*ICANS*) ārstēšana

Parādoties pirmajām *ICANS* pazīmēm, pamatojoties uz veidu un smagumu, jāapsver atbalstoša terapija, neiroloģiska izmeklēšana un *Columvi* lietošanas aizturēšana (skatīt 4. tabulu). Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Ja ir aizdomas par *ICANS*, tas jāārstē saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

4. tabula. ICANS gradācijas un ārstēšanas norādījumi

Pakāpe ¹	Simptomi ²	ICANS ārstēšana	
		Vienlaicīgs ar CRS	Nav vienlaicīgs ar CRS
1. pakāpe	<u>ICE³ rādītājs 7–9</u> <u>Vai nomākts apziņas līmenis⁴: spontāni pamostas</u>	• <u>Ārstēt CRS saskaņā ar 3. tabulu.</u> • <u>Uzraudzīt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa konsultāciju un novērtēšanu pēc ārsta ieskatiem.</u>	• <u>Uzraudzīt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa konsultāciju un novērtēšanu pēc ārsta ieskatiem.</u>
		<u>Aizturēt Columvi lietošanu, līdz ICANS izzūd.</u> <u>Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēkmju profilaksei.</u>	
2. pakāpe	<u>ICE³ rādītājs 3–6</u> <u>Vai nomākts apziņas līmenis⁴: pamostas no balss skaņas</u>	• <u>Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulu par CRS ārstēšanu.</u> • <u>Ja pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas nav uzlabojuma, ik pēc sešām stundām intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona⁵, ja nelieto vēl citus kortikosteroīdus. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.</u>	• <u>Ievadīt deksametazonu⁵ 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām.</u> • <u>Turpināt deksametazona lietošanu līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. pakāpei vai mazāk, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.</u>
		<u>Aizturēt Columvi lietošanu, līdz ICANS izzūd.</u> <u>Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēkmju profilaksei.</u> <u>Vajadzības gadījumā apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa izvērtēšanai</u>	

Pakāpe ¹	Simptomi ²	ICANS ārstēšana	
		Vienlaicīgs ar CRS	Nav vienlaicīgs ar CRS
3. pakāpe	<u>ICE³ rādītājs 0–2</u> <u>Vai nomākts apziņas līmenis⁴: pamostas tikai pēc pieskaršanās;</u> <u>Vai krampji⁴, vai nu:</u> <u>• jebkādas klīniskas krampju lēkmes, fokālas vai ģeneralizētas, kas ātri pāriet, vai</u> <u>• nekonvulsīvas lēkmes elektroencefalogrammā (EEG) nekonvulsīvas lēkmes, kas izzūd pēc intervences;</u> <u>Vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska neuroattēlveidošanā⁴</u>	<u>• Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulu par CRS ārstēšanu.</u> <u>• Papildus, ja jau netiek lietoti citi kortikosteroīdi, intravenozi ievadīt⁵ 10 mg deksametazona kopā ar pirmo tocilizumaba devu un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.</u>	<u>• Intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona⁵ ik pēc 6 stundām.</u> <u>• Turpināt deksametazona lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.</u>
		<u>Aizturēt Columvi lietošanu, līdz ICANS izzūd.</u> <u>3. pakāpes ICANS gadījumā, ja stāvoklis neuzlabojas 7 dienu laikā, jāapsver pilnīga Columvi lietošanas pārtraukšana.</u> <u>Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēkmju profilaksei. Ja nepieciešams, apsvērt neiroloģa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa izvērtēšanai.</u>	

Pakāpe ¹	Simptomi ²	ICANS ārstēšana	
		Vienlaicīgs ar CRS	Nav vienlaicīgs ar CRS
4. pakāpe	<u>ICE³ vērtējums 0</u> <u>Vai pazemināts apziņas līmenis⁴ vai nu:</u> • <u>pacients nav pamodināms vai pamodināšanai ir nepieciešami spēcīgi vai atkārtoti taktilie stimuli, vai</u> • <u>stupors vai koma.</u> <u>Vai krampji⁴, vai nu:</u> • <u>dzīvībai bīstama ilgstoša krampju lēkme (> 5 minūtes) vai</u> • <u>atkārtotas klīniskas vai elektroencefalogrammā redzamas krampju lēkmes, starplaikā neatgriežoties sākotnējā stāvoklī;</u> <u>Vai motorikas atrades⁴:</u> • <u>dziļš fokāls motorikas vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze;</u> <u>vai paaugstināts intrakraniālais spiediens/galvas smadzeņu tūska⁴ ar šādām pazīmēm/simptomiem:</u> • <u>difūza cerebrāla tūska neuroattēlveidošanā vai</u> • <u>decerebrācijai vai dekortizācijai raksturīga poza, vai</u> • <u>VI kraniālā nerva paralīze, vai</u> • <u>papilloedēma vai</u> • <u>Kušinga triāde</u>	• <u>Ievadīt toclizumabu saskaņā ar 3. tabulu par CRS ārstēšanu.</u> • <u>Kā minēts iepriekš, vai arī apsvērt metilprednizolona 1000 mg dienā ievadīšanu intravenozi ar pirmo toclizumaba devu un turpināt metilprednizolona 1000 mg ievadīšanu intravenozi divas vai vairāk dienas.</u>	• <u>Ievadīt deksametazonu⁵ 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām.</u> • <u>Turpināt deksametazona lietošanu līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. pakāpei vai mazāk, pēc tam samazina devu.</u> • <u>Alternatīvi jāapsver metilprednizolona 1000 mg lietošana dienā intravenozi 3 dienas; ja simptomi uzlabojas, pēc tam jāārstē, kā norādīts iepriekš.</u>
	<u>Pilnīgi pārtrauciet Columvi lietošanu.</u> <u>Apsvērt nesedatīvas, pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēmumu profilaksei. Ja nepieciešams, apsveriet neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa izvērtēšanai. Paaugstināta intrakraniālā spiediena/cerebrālas tūskas gadījumā skatīt ārstēšanas vadlīnijas.</u>		

¹ ASTCT saskaņotie ICANS klasifikācijas kritēriji (Lee 2019).

² Ārstēšanu nosaka vissmagākais gadījums, kas nav attiecināms ne uz vienu citu cēloni.

³ Ja pacients ir pamodināms un spēj veikt **ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroma (ICE) novērtējumu**, jānovērtē:

Orientēšanās (spēja norādīt gadu, mēnesi, pilsētu, slimnici = 4 punkti);

Nosaukšanas spēju (nosaukt 3 priekšmetus, piemēram, norādiet uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti);

Komandu izpilde (piemēram, "parādiet man divus pirkstus" vai "aizveriet acis un parādiet mēli" = 1 punkts);

Rakstīšana (spēja uzrakstīt standarta teikumu = 1 punkts);

Uzmanība (skatīt atpakaļ no 100 pa 10 = 1 punkts).

Ja pacients nav pamodināms un nespēj veikt ICE novērtējumu (4. pakāpes ICANS) = 0 punkti.

⁴ Nav piedēvējams citam cēlonim.

⁵ Atsauces uz deksametazona lietošanu nozīmē deksametazonu vai tam līdzvērtīgu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms

Pēc ārstēšanas ar Columvi ir konstatēti nopietni ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroma (ICANS) gadījumi, kas var būt bīstami dzīvībai vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ICANS sākums var būt vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai bez CRS. ICANS klīniskās pazīmes un simptomi var ietvert apjukumu, nomāktu apziņas līmeni dezorientāciju, krampju lēkmes, afāziju un disgrāfiju, bet ne tikai.

Pēc Columvi ievadīšanas pacienti ir jāuzrauga, vai nerodas ICANS pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāārstē. Pacienti jāinformē, ka jebkurā laikā, parādoties pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības (sk. tālāk "Pacienta karte").

Parādoties pirmajām ICANS pazīmēm vai simptomiem, jārīkojas saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem norādījumiem par ICANS. Ārstēšana ar Columvi ir jāaiztur vai pilnīgi jāpārtrauc, kā ieteikts.

Pacienta karte

Ārstam, kurš izraksta zāles, jāinformē pacients par CRS un ICANS risku un par CRS un ICANS pazīmēm un simptomiem. Pacienti jānorāda, ka, ja parādās CRS un ICANS pazīmes un simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Pacienti ir jāizsniedz pacienta karte un jānorāda, ka karte vienmēr jānēsā līdzī. Šajā kartē aprakstīti CRS un ICANS simptomi, kuriem parādoties, pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

~~Columvi maz-būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.~~

Pacientiem, kuri saņem Columvi, potenciāla ICANS dēļ irapziņas līmeņa pazemināšanās risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem rodas simptomi, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas 48 stundas pēc katras no pirmajām divām devām palielināšanas fāzē un gadījumā, ja no jauna parādās jebkādi ICANS simptomi (apjukums, dezorientācija, nomākts apziņas līmenis) un/vai CRS simptomi (pireksija, tahikardija, hipotensija, drebuļi, hipoksija), jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi neizzūd (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Jebkāda pakāpe	3. – 4. pakāpe
Nervu sistēmas traucējumi	Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms ¹³	Bieži	Retāk

¹³ ICANS, pamatojoties uz Lee 2019, un ietver miegainību, kognitīvus traucējumus, apjukuma stāvokli, delīriju un dezorientāciju.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas fāzē tika ziņots par ICANS, ieskaitot 3. un augstākas pakāpes. Visbiežākās ICANS klīniskās izpausmes bija apjukums, nomākts apziņas līmenis, dezorientācija, krampji, afāzija un disgrāfija. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, lielākajā daļā gadījumu neiroloģiskās toksicitātes sākums bija vienlaicīgs ar CRS.

Novērotais laiks līdz ICANS sākumam lielākajā daļā gadījumu bija 1–7 dienas ar mediānu 2 dienas pēc pēdējās devas lietošanas. Tikai daži no ziņotajiem ICANS gadījumiem bija radušies vairāk nekā mēnesi pēc Columvi lietošanas uzsākšanas.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms *Columvi* lietošanas

[...]

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja *Columvi* lietošanas laikā Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām. Katras blakusparādības simptomi ir uzskaitīti 4. punktā.

[...]

• **Neiroloģiska toksicitāte, tostarp ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms:** Ietekme uz nervu sistēmu. Simptomi ietver apjukumu, dezorientāciju, samazinātu modrību, krampjus vai apgrūtinātu rakstīšanu un/vai runāšanu. Nepieciešama rūpīga uzraudzība.

[...]

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Columvi ir mazsvarīgs var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un izmantot darbarīkus vai mehānismus.

Ja jūtat jebkādas simptomus, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, ieskaitot citokīna atbrīvošanās simptomu sindroms (piemēram, drudzis, paātrināta sirdsdarbība, reibona vai viegluma sajūta, drebuļi vai elpas trūkums) — nevadīt transportlīdzekļus, nebraukt ar velosipēdu vai nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus vismaz 48 stundas pēc katras no pirmajām divām *Columvi* devām vai ja Jums parādās ICANS simptomi (piemēram, apjukums, dezorientācija, samazināta modrība, krampji vai grūtības ar rakstīšanu un/vai runāt) un/vai citokīnu atbrīvošanās sindroma simptomi (piemēram, drudzis, ātra sirdsdarbība, reibonis vai apreibuma sajūta, drebuļi vai elpas trūkums). Ja Jums pašlaik ir šādi simptomi, izvairieties no šīm aktivitātēm un sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Sīkāku informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

4. Iespējamās blakusparādības

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana.

[...]

• **Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms (bieži):** simptomi var ietvert, apjukumu, dezorientāciju, samazinātu modrību, krampjus vai apgrūtinātu rakstīšanu un/vai runāšanu, bet ne tikai.

II D PIELIKUMS. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Papildu riska mazināšanas pasākumi: Pacienta karte

Visiem pacientiem, kuri saņem *Columvi*, ir jāizsniedz pacienta karte, kurā ir šādi galvenie elementi:

- *Columvi* parakstītāja kontaktinformācija.
- CRS un ICANS simptomu saraksts, lai to rašanās gadījumā mudinātu pacientus rīkoties, tostarp vērsties pēc tūlītējas medicīniskās palīdzības.

- Norādījumi, ka pacientam visu laiku jānēsā pacienta karte un tā jāuzrāda veselības aprūpes speciālistiem, kuri iesaistīti viņa aprūpē (t. i., neatliekamās veselības aprūpes speciālistiem u. c.).
- Informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu, par to, ka ārstēšana ar *Columvi* ir saistīta ar CRS un ICANS risku.

4. Glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonisti: dulaglutīds; eksenatīds; degludeka insulīns, liraglutīds; liraglutīds; glargīna insulīns, liksizenatīds; liksizenatīds; semaglutīds; tirzepatīds — Aspirācija un aspirācijas pneimonija (EPITT Nr. 19974)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vielas: semaglutīds, liraglutīds, degludeka/liraglutīda insulīns, dulaglutīds, liksizenatīds, glargīna/liksizenatīda insulīns, eksenatīds

Aspirācija saistībā ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju

Ir ziņots par plaušu aspirācijas gadījumiem pacientiem, kuri saņem GLP- 1 receptoru agonistus un kuriem veic vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju. Tāpēc pirms procedūru veikšanas ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju jāņem vērā lielāks kuņģa satura atlikuma risks, ko izraisa aizkavēta kuņģa iztukšošānās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vielas: tirzepatīds

Aspirācija saistībā ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju

Ir ziņots par plaušu aspirācijas gadījumiem pacientiem, kuri saņem GLP- 1 receptoru agonistus un kuriem veic vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju. Tāpēc pirms procedūru veikšanas ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju jāņem vērā lielāks kuņģa satura atlikuma risks, ko izraisa aizkavēta kuņģa iztukšošānās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

Vielas: semaglutīds, liraglutīds, degludeka/liraglutīda insulīns, dulaglutīds, liksizenatīds, glargīna/liksizenatīda insulīns, eksenatīds, tirzepatīds

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jā Jums ir zināms, ka Jums tiks veikta ķirurģiska operācija, kurā Jums lietos anestēziju (Jūs iemidzinās), lūdzu, pastāstiet ārstam, ka Jūs lietojat [zāļu nosaukums].

5. Cilvēka papilomas vīrusa deviņvērtīgā vakcīna (rekombinanta, adsorbēta); cilvēka papilomas vīrusa vakcīna [6., 11., 16., 18. tips] (rekombinanta, adsorbēta) – Granuloma (EPITT Nr. 20046)

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Biežums "retāk": mezgliņš injekcijas vietā

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Biežums "Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)": sacietējums (mezgliņš) injekcijas vietā.