



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/349462/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra PRAC etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon

Vedtatt 8.-11. juli 2024 PRAC

Ordlyden i produktinformasjonen i dette dokumentet er hentet fra dokumentet 'PRAC recommendations on signals', som inneholder hele PRAC anbefalingsteksten til oppdateringen. Det dokumentet inneholder i tillegg en generell veiledning om hvordan signalene skal håndteres. Dokumentet finnes her [PRAC recommendations on safety signals](#) (kun engelsk versjon).

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen, er understreket. Nåværende tekst som skal slettes, er ~~gjennomstrek~~et.

1. Acetazolamid – Lungeødem (EPITT nr. 20050)

Enkelte MT-innehavere kan ha behov for å tilpasse teksten til ordlyden i produktinformasjonen til sine nasjonalt godkjente legemidler.

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke-kardiogent lungeødem

Alvorlige tilfeller av ikke-kardiogent lungeødem har blitt rapportert etter inntak av acetazolamid, også etter en enkelt dose (se pkt. 4.8). Ikke-kardiogent lungeødem utviklet seg typisk innen minutter til timer etter inntak av acetazolamid. Symptomer inkluderte dyspné, hypoksi og respirasjonssvikt. Hvis ikke-kardiogent lungeødem mistenkes, skal acetazolamid seponeres og støttebehandling gis. Acetazolamid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd ikke-kardiogent lungeødem etter inntak av acetazolamid.

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



4.8 Bivirkninger

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Frekvens 'ikke kjent': Ikke-kardiogent lungeødem

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din før du tar [preparatnavn]:

- Hvis du har opplevd problemer med lungene eller pusten (væske i lungene) etter at du har tatt acetazolamid tidligere.

[...]

Hvis du blir kortpustet eller får vanskeligheter med å puste etter å ha tatt [preparatnavn], oppsøk legehjelp umiddelbart (se også avsnitt 4).

4. Mulige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende symptomene:

- Hvis du blir kortpustet eller får vanskeligheter med å puste. Dette kan være symptomer på oppsamling av væske i lungene (lungeødem). Frekvensen til denne bivirkningen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data (ikke kjent).

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

Enkelte MT-innehavere kan ha behov for å tilpasse teksten til ordlyden i produktinformasjonen til sine nasjonalt godkjente legemidler.

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnson syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med ikke-antibiotiske legemidler som inneholder sulfonamid, inkludert bumetanid. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på SJS og TEN, og overvåkes nøye for disse. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør bumetanid seponeres, og alternativ behandling vurderes. Hvis en pasient har utviklet en alvorlig reaksjon, som SJS eller TEN ved bruk av bumetanid, så må ikke behandling med bumetanid restartes hos denne pasienten noen gang.

4.8. Bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har blitt rapportert i forbindelse med bumetanid (se pkt. 4.4)

Under organklasser Hud- og underhudssykdommer med frekvens "Ikke kjent":

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [Preparatnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du tar [Preparatnavn]

- Hvis du noen gang har hatt alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt [Preparatnavn] eller andre sulfonamider, for eksempel slyngediuretika (loop-diuretika).
- Hvis du har alvorlige leverproblemer.
- [...]

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom and toksisk epidermal nekrolyse, har blitt rapportert i forbindelse med [Preparatnavn]-behandling. Slutt å ta [Preparatnavn] og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av symptomene forbundet med disse alvorlige hudreaksjonene som er beskrevet i avsnitt 4.

4. Mulige bivirkninger

Viktige bivirkninger å være oppmerksom på

Slutt å ta [Preparatnavn] og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende symptomene:

- Rødaktige, ikke-hevede, målskivelignende eller runde flekker på kroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og influensaliknende symptomer (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

Selv om det ikke er kjent at [Preparatnavn] forårsaker allergiske reaksjoner, så kan det oppstå ved bruk av hvilket som helst legemiddel. Du må få legehjelp umiddelbart hvis du har noen av de følgende symptomene. Du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon. [...]

3. Glofitamab – Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom (EPITT nr. 20058)

Preparatomtale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Columvi må kun administreres under tilsyn av helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av kreftpasienter og som har tilgang til egnet medisinsk støtte for å håndtere alvorlige

reaksjoner forbundet med cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).

Dosering
Pasientovervåking
[...]

Alle pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på potensiell CRS og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) etter administrering av Columvi.

Alle pasienter må veiledes om risiko, tegn og symptomer på CRS og ICANS og rådes til å kontakte helsepersonell umiddelbart dersom de på noe tidspunkt opplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS (se pkt. 4.4.)

Tabell 3. ASTCT CRS-gradering og veileder til håndtering av CRS

Grad ¹	Håndtering av CRS	For neste planlagte infusjon med Columvi
Grad 1 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Avbryt infusjonen og behandle symptomer • Start infusjonen på nytt med langsommere hastighet når symptomene forsvinner • Hvis symptomene gjentar seg, avbryt pågående infusjon Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Behandle symptomer Hvis CRS varer mer enn 48 t etter symptomatisk behandling: • Vurder kortikosteroider³ • Vurder tocilizumab⁴ <u>For CRS med samtidig ICANS, bruk tabell 4.</u>	• Påse at symptomene er borte i minst 72 timer før neste infusjon • Vurder langsommere infusjonshastighet²

[endringer er kun vist for Grad 1 CRS ovenfor; den samme foreslåtte teksten For CRS med samtidig ICANS, bruk tabell 4. skal inkluderes for Grad 2, Grad 3 og Grad 4 CRS I den endelige, oppdaterte produktinformasjonen.]

Håndtering av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Ved første tegn til ICANS, basert på type og alvorlighetsgrad, vurder støttebehandling, neurologisk vurdering og å holde tilbake Columvi (se tabell 4). Eliminere andre årsaker til neurologiske symptomer. Hvis det mistenkes ICANS, bør det håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 4.

Tabell 4. ICANS-gradering og veileder til håndtering

Grad ¹	Uttrykte symptomer ²	ICANS-håndtering	
		Samtidig CRS	Ikke samtidig CRS
Grad 1	ICE ³ score 7-9 <u>Eller nedsatt bevissthetsnivå⁴: spontan oppvåkning</u>	• Håndter CRS iht. tabell 3. • Etter legens bedømmelse: Overvåk neurologiske symptomer og vurder neurologisk undersøkelse og evaluering.	• Etter legens bedømmelse: Overvåk neurologiske symptomer og vurder neurologisk undersøkelse og evaluering.
		<u>Hold tilbake Columvi til ICANS går over.</u> <u>Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</u>	
Grad 2	ICE ³ score 3-6 <u>Eller nedsatt bevissthetsnivå⁴: våkner av stemmer</u>	• Administrer tocilizumab iht. tabell 3 for CRS-håndtering. • Hvis det ikke er bedring etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis pasienten ikke allerede tar andre kortikosteroider. Fortsett deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.	• Administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsett deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.
		<u>Hold tilbake Columvi til ICANS går over.</u> <u>Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</u> <u>Vurder neurologisk konsultasjon og andre spesialister for videre evaluering, ved behov.</u>	
Grad 3	ICE ³ score 0-2 <u>Eller nedsatt bevissthetsnivå⁴ våkner kun av berøringsstimuli;</u> <u>Eller anfall⁴, enten:</u> • alle typer kliniske anfall, fokale eller generaliserte som går over raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som går over med intervensjon; <u>Eller forhøyet intrakranielt trykk: fokalt/lokalt ødem på neuroimaging⁴</u>	• Administrer tocilizumab iht. tabell 3 for CRS-håndtering. • I tillegg, administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst med den første dosen av tocilizumab, og gjenta dosen hver 6. time, hvis pasienten ikke allerede tar andre kortikosteroider. Fortsett deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.	• Administer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsett deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.

Grad ¹	Uttrykte symptomer ²	ICANS-håndtering	
		Samtidig CRS	Ikke samtidig CRS
		<u>Hold tilbake Columvi til ICANS går over.</u> <u>Vurder permanent seponering av Columvi for ICANS-tilfeller av grad 3 som ikke viser forbedring innen 7 dager.</u> <u>Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</u> <u>Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre evaluering, ved behov.</u>	
Grad 4	<u>ICE³ score 0</u> <u>Eller nedsatt bevissthetsnivå⁴, enten:</u> <u>• pasient er ikke mulig å vekke eller krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller</u> <u>• stupor eller koma;</u> <u>Eller anfall, enten:</u> <u>• livstruende vedvarende anfall (> 5 minutter), eller</u> <u>• gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten å komme ned til baseline mellom;</u> <u>Eller motoriske funn⁴:</u> <u>• dyp, fokal motorisk svakhet, som hemiparese eller paraparese;</u> <u>Eller forhøyet intrakranielt trykk/cerebralt ødem⁴, med tegn/symptomer som:</u> <u>• diffust cerebralt ødem på neuroimaging, eller</u> <u>• decerebrert eller decortikert posisjon, eller</u> <u>• cranial nerve VI parese, eller</u> <u>• papilleødem, eller</u> <u>• Cushings triade</u>	<u>• Administrer tocilizumab iht. tabell 3 for CRS-håndtering.</u> <u>• Som over, eller vurder administrering av metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst med den første dosen av tocilizumab, og fortsett metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst i 2 eller flere dager.</u>	<u>• Administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time.</u> <u>• Fortsett deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.</u> <u>• Alternativt, vurder administrering av metylprednisolon 1 000 mg per dag intravenøst i 3 dager; deretter håndtering som ovenfor hvis bedring.</u>
		<u>Permanent seponering av Columvi.</u> <u>Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</u> <u>Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre evaluering, ved behov. Ved økt intrakranielt trykk/hjerneødem, bruk lokale retningslinjer for håndtering.</u>	

¹ ASTCT konsensusgraderingskriterier for ICANS (Lee 2019).

² Håndtering er bestemt av den mest alvorlige hendelsen, ikke tilskrevet noen annen årsak

³ Hvis pasient er mulig å vekke, og i stand til å utføre **immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering**, vurder:

Orienteringsevne (nevne år, måned, by, sykehus = 4 poeng);

Navn (navngi 3 objekter, f.eks. peke på klokka, en penn, en knapp = 3 poeng);

Følge en instruks (f.eks. "vis meg to fingre" eller "lukk øynene dine og stikk ut tunga" = 1 poeng);

Skrive (evnen til å skrive en standard setning = 1 poeng);

Oppmerksomhet (tell baklengs fra 100 med 10 av gangen = 1 poeng).

Hvis pasienten ikke er mulig å vekke og ikke kan utføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 poeng

⁴ Kan ikke tilskrives noen annen årsak.

⁵ Alle referanser til deksametasonadministrering er deksametason eller ekvivalenter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

Alvorlige tilfeller av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), som kan være livstruende eller dødelig, har oppstått etter behandling med Columvi (se pkt. 4.8)

ICANS kan opptre samtidig med CRS, etter CRS, eller i fravær av CRS. Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan inkludere, men er ikke begrenset til forvirring, nedsatt bevissthetsnivå, desorientering, epileptiske anfall, afasi og dysgrafi.

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på ICANS etter administrering av Columvi og behandles omgående. Pasienter må rådes til å oppsøke legehjelp uansett når tegn og symptomer skulle oppstå (se Pasientkort nedenfor)

Følg ICANS-veiledningen i tabell 4 ved de første tegn og symptomer på ICANS. Behandling med Columvi bør holdes tilbake eller seponeres permanent etter anbefalingene.

Pasientkort

Forskriveren skal informere pasienten om risikoen for CRS og ICANS og om tegn og symptomer på CRS og ICANS. Pasienter må instrueres om å kontakte lege øyeblikkelig hvis de opplever tegn og symptomer på CRS og ICANS. Pasienter bør få pasientkortet og instrueres om å ha kortet med seg til enhver tid. Dette kortet beskriver symptomer på CRS og ICANS som, hvis de oppleves, bør føre til at pasienten søker øyeblikkelig legehjelp.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Columvi har ~~liten~~ **stor** påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som får Columvi risikerer å få redusert bevissthetsnivå på grunn av potensialet for ICANS (se pkt. 4.4). Pasienter som opplever bør instrueres i å ikke kjøre bil eller bruke maskiner i 48 timer etter hver av de to første dosene i opptappingsfasen og hvis det skulle oppstå nye symptomer på ICANS (forvirring, desorientering, redusert bevissthetsnivå) og/eller CRS (pyreksi, takykardi, hypotensjon, frysninger, hypoksi) bør rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene har forsvunnet (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell

Organklasser	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
--------------	------------	-------------	----------

Nevrologiske sykdommer	<u>Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom¹³</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>
-------------------------------	--	----------------	-----------------------

¹³ ICANS basert på Lee 2019 og inkluderer somnolens, kognitiv sykdom, forvirringstilstand, delirium og desorientering.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

ICANS, inkludert grad 3 og høyere, ble rapportert i kliniske forsøk og etter markedsføring. De mest vanlige kliniske manifestasjonene av ICANS var forvirring, nedsatt bevissthetsnivå, desorientering, krampeanfall, afasi og dysgrafi. Basert på tilgjengelige data, så viste nevrotoksisiteten seg samtidig med CRS i de fleste tilfellene.

Den observerte tiden til de fleste ICANS-tilfellene oppstod var 1-7 dager, med median på 2 dager etter den sist gitte dosen. Kun få tilfeller ble rapportert å ha oppstått over en måned etter oppstart av Columvi.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du får Columvi

[...]

Fortell legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende bivirkninger mens du får Columvi. Symptomene på hver bivirkning er oppført i avsnitt 4.

[...]

• **Nevrologisk toksisitet, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom:** Effekter på nervesystemet. Symptomer kan være å føle seg forvirret, desorientert, mindre årvåken, å ha krampeanfall eller vanskeligheter med å skrive og/eller snakke. Nøye overvåking er nødvendig.

[...]

Kjøring og bruk av maskiner

Columvi har ~~liten~~ kan ha effekt på din evne til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

~~Hvis du har symptomer som kan påvirke din evne til å kjøre bil, inkludert symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom (som feber, rask hjerterytme, svimmelhet eller ustabilitet, frysninger eller kortpustethet) — ikke kjør bil, sykle eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.~~

Ikke kjør bil, bruk verktøy eller maskiner i minst 48 timer etter hver av de to første dosene du får med Columvi, eller hvis du utvikler symptomer på ICANS (å føle seg forvirret, desorientert, mindre årvåken, å ha krampeanfall eller vanskeligheter med å skrive og/eller snakke) og/eller symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom (som feber, rask hjerterytme, svimmelhet eller ørhet, frysninger eller kortpustethet). Hvis du har slike symptomer nå, så må du unngå disse aktivitetene og ta kontakt med legen din, sykepleier eller apoteket. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

4. Mulige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Fortell legen din umiddelbart hvis du får noen av de alvorlige bivirkningene som er oppført nedenfor – du kan trenge akutt medisinsk behandling.

[...]

- **Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (vanlig):** symptomer kan være, men er ikke begrenset til, forvirring, desorientering, føle seg mindre årvåken, krampeanfallet eller vanskeligheter med å skrive og/eller snakke.

VEDLEGG II D VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Andre risikominimeringsaktiviteter: Pasientkort

Alle pasienter som mottar Columvi skal motta et pasientkort som skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Kontaktinformasjon for forskriveren av Columvi
- Liste over CRS- og ICANS-symptomer for å oppfordre pasienten til å reagere, inkludert å oppsøke øyeblikkelig legehjelp i tilfelle symptomene oppstår.
- Instruksjoner om at pasienten til enhver tid skal ha med seg pasientkortet og dele det med helsepersonell som er involvert i deres omsorg (dvs. helsepersonell innen akuttmedisin, etc.)
- Informasjon til helsepersonell som behandler pasienten om at behandling med Columvi er forbundet med risiko for CRS og ICANS.

4. Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) reseptoragonister: dulaglutid; eksenatid; insulin degludek, liraglutid; liraglutid; insulin glargin, liksisenatid; liksisenatid; semaglutid; tirzepatid – Aspirasjon og aspirasjonspneumoni (EPITT nr. 19974)

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Substanser: semaglutid, liraglutid, insulin degludek/liraglutid, dulaglutid, liksisenatid, insulin glargin/liksisenatid, eksenatid

Aspirasjon i forbindelse med generell anestesi eller dyp sedasjon

Tilfeller av pulmonal aspirasjon har blitt rapportert hos pasienter som får GLP-1-reseptoragonister og er under generell anestesi eller dyp sedasjon. Den økte risikoen for resterende mageinnhold på grunn av forsinket magetømming (se pkt. 4.8) bør derfor vurderes før igangsettelse av prosedyrer med generell anestesi eller dyp sedasjon.

Substans: tirzepatid

Aspirasjon i forbindelse med generell anestesi eller dyp sedasjon

Tilfeller av pulmonal aspirasjon har blitt rapportert hos pasienter som får GLP-1-reseptoragonister og er under generell anestesi eller dyp sedasjon. Den økte risikoen for resterende mageinnhold på grunn av forsinket magetømming (se pkt. 5.1) bør derfor vurderes før igangsettelse av prosedyrer med generell anestesi eller dyp sedasjon.

Pakningsvedlegg

Substanser: semaglutid, liraglutid, insulin degludek/liraglutid, dulaglutid, liksisenatid, insulin glargin/liksisenatid, eksenatid, tirzepatid

2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Fortell til legen din at du tar [Preparatnavn] hvis du vet at du skal gjennomgå kirurgi der du blir lagt i narkose (sovende).

5. 9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbert); vaksine mot humant papillomavirus [typene 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert) – Granulom (EPITT nr. 20046)

Preparatomtale

4.8 Bivirkninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Frekvens "Mindre vanlig": Granulom på injeksjonsstedet

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Frekvens "Mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)": klump (knote) på injeksjonsstedet