



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/347987/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8–11 lipca 2024 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Można je znaleźć na stronie internetowej poświęconej [zaleceniom PRAC na temat zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa](#) (tylko w języku angielskim).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, został podkreślony. Bieżący tekst, który ma zostać usunięty, jest ~~przekreślony~~.

1. Acetazolamid – obrzęk płuc (EPITT nr 20050)

Ponieważ niektóre sformułowania już są zamieszczone w określonych produktach dopuszczonych do obrotu w procedurze narodowej, możliwe jest, że podmioty odpowiedzialne będą musiały dostosować ten tekst do poszczególnych produktów.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niekardiogeny obrzęk płuc

Po podaniu acetazolamidu notowano ciężkie przypadki niekardiogennego obrzęku płuc, również po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 4.8). Niekardiogeny obrzęk płuc występował zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu acetazolamidu. Objawy obejmowały duszność, niedotlenienie i niewydolność oddechową. Jeśli podejrzewa się wystąpienie niekardiogennego obrzęku płuc, należy odstawić acetazolamid i zastosować leczenie wspomagające. Acetazolamidu nie należy podawać pacjentom, u których w przeszłości po przyjęciu acetazolamidu wystąpił niekardiogeny obrzęk płuc.

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



4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość występowania „częstość nieznana”: niekardiogeny obrzęk płuc

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku <nazwa własna> należy skonsultować się z lekarzem:

- jeśli w przeszłości po przyjęciu acetazolamidu u pacjenta wystąpiły zaburzenia dotyczące płuc lub oddychania (płyn w płucach).

[...]

Jeśli u pacjenta wystąpią duszności lub trudności w oddychaniu po zażyciu leku <nazwa własna>, należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną (patrz również punkt 4).

4. Możliwe działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- Jeśli u pacjenta wystąpi duszność lub trudności w oddychaniu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w płucach (obrzęk płuc). Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości występowania tego działania niepożądanego (częstość nieznana).

2. Bumetanid – toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona (EPITT nr 20033)

Ponieważ niektóre sformułowania już są zamieszczone w określonych produktach dopuszczonych do obrotu w procedurze narodowej, możliwe jest, że podmioty odpowiedzialne będą musiały dostosować ten tekst do poszczególnych produktów.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku ze stosowaniem zawierających sulfonamidy produktów niebędących antybiotykami, w tym bumetanidu, zgłaszano przypadki występowania toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) i zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych SJS i TEN oraz uważnie obserwować, czy nie występują u nich te objawy. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o takich reakcjach, należy odstawić bumetanid i rozważyć zastosowanie innego leczenia. Jeśli w związku ze stosowaniem bumetanidu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, nigdy nie należy u niego ponownie rozpoczynać leczenia bumetanidem.

4.8 Działania niepożądane

W związku z leczeniem bumetanidem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

W kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <nazwa własna> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku <nazwa własna> lub innych sulfonamidów, np. diuretyków pętlowych, u pacjenta wystąpiła wysypka skórna o dużym nasileniu lub łuszczenie się skóry, pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej.
- Jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia wątroby.
- [...]

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> występowały ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanymi w punkcie 4.

4. Możliwe działania niepożądane

Ważne działania niepożądane, na które należy zwrócić uwagę.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i zwrócić się do lekarza:

- zaczzerwienione, płaskie, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowie, często z położonymi w ich środku pęcherzami, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

~~Nie wiadomo o wystąpieniu reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem leku [nazwa produktu], jednak mogą one wystąpić w przypadku każdego leku. Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregoś z następujących objawów. Może to być ciężka reakcja alergiczna. [...]~~

3. Glofitamab – zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (EPITT nr 20058)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Columvi musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi oraz posiadającego odpowiednie wsparcie medyczne w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. cytokine release syndrome) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS, ang. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Dawkowanie

Monitorowanie pacjentów

[...]

Po podaniu produktu leczniczego Columvi każdego pacjenta należy obserwować pod względem podmiotowych i przedmiotowych objawów mogącego wystąpić zespołu CRS i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

Każdego pacjenta należy poinformować o ryzyku, objawach podmiotowych i przedmiotowych CRS i ICANS oraz zalecić, że w razie wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS lub ICANS zawsze należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Tabela 3. Wytyczne dotyczące klasyfikacji CRS zgodnie z ASTCT i postępowania w przypadku CRS

Stopień ¹	Postępowanie w przypadku CRS	Dla kolejnej zaplanowanej dawki produktu leczniczego Columvi
Stopień 1. Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jeśli CRS wystąpi w trakcie podawania infuzji: - Przerwać infuzję i leczyć objawy - Gdy objawy ustąpią, należy wznowić podawanie infuzji ze zmniejszoną szybkością - Gdy objawy powrócą, należy zakończyć podawanie infuzji Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: - Leczyć objawy Jeśli CRS utrzymuje się dłużej niż 48 godzin po wdrożeniu leczenia objawowego: - Rozważyć podanie kortykosteroidów³ - Rozważyć podanie tocilizumabu⁴ <u>Dane dotyczące CRS z jednoczesnym ICANS przedstawiono w tabeli 4.</u>	- Upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji - Rozważyć podanie infuzji ze zmniejszoną szybkością²

[Powyżej pokazano zmiany tylko dla CRS stopnia 1.; ten sam proponowany tekst Dane dotyczące CRS z jednoczesnym ICANS przedstawiono w tabeli 4. należy dodać dla CRS stopnia 2., stopnia 3. i stopnia 4. w ostatecznych zaktualizowanych drukach informacyjnych UE.]

Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Przy pierwszych objawach ICANS, w zależności od ich rodzaju i nasilenia, należy rozważyć leczenie wspomagające, ocenę neurologiczną i wstrzymanie podawania leku Columvi (patrz tabela 4). Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Jeśli podejrzewa się występowanie ICANS, należy postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 4.

Tabela 4. Wytyczne dotyczące klasyfikacji i postępowania w przypadku ICANS

Stopień¹	Przedstawienie objawów²	Postępowanie w przypadku ICANS	
		Z jednoczesnym CRS	Bez jednoczesnego CRS
Stopień 1.	Wynik ICE ³ 7-9 lub obniżony poziom świadomości ⁴ : budzi się spontanicznie	- Postępować z CRS zgodnie z tabelą 3. - Kontrolować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.	Kontrolować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.
		Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Columvi do czasu ustąpienia objawów ICANS. Rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom.	
Stopień 2.	Wynik ICE ³ 3-6 lub obniżony poziom świadomości ⁴ : budzi się na wydawany głos	- W przypadku leczenia CRS podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3. - Jeśli po rozpoczęciu stosowania tocilizumabu nie nastąpiła poprawa, podać deksametazon⁵ 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeżeli nie stosowano jeszcze innych kortykosteroidów. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia do stopnia 1. lub niższego, następnie zmniejszać dawkę.	- Podawać deksametazon⁵ 10 mg dożylnie co 6 godzin. - Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia do stopnia 1. lub niższego, następnie zmniejszać dawkę.

Stopień ¹	Przedstawienie objawów ²	Postępowanie w przypadku ICANS	
		Z jednoczesnym CRS	Bez jednoczesnego CRS
		Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Columvi do czasu ustąpienia objawów ICANS. Rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom. W razie konieczności rozważyć konsultację neurologiczną oraz z innymi specjalistami do dalszej oceny.	
Stopień 3.	Wynik ICE³ 0-2 lub obniżony poziom świadomości⁴: budzi się tylko na bodziec dotykowy lub drgawki⁴, albo: - dowolny napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje lub - napady bezdrgawkowe w EEG, które ustępują po interwencji lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: ogniskowy (miejscowy) obrzęk w badaniu neuroobrazowym⁴	- W przypadku leczenia CRS podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3. - Dodatkowo podawać deksametazon⁵ 10 mg dożylnie z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin, jeżeli nie stosowano jeszcze innych kortykosteroidów. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia do stopnia 1. lub niższego, następnie zmniejszać dawkę.	- Podawać deksametazon⁵ 10 mg dożylnie co 6 godzin. - Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia do stopnia 1. lub niższego, następnie zmniejszać dawkę.
		Wstrzymać podawanie Columvi do czasu ustąpienia objawów ICANS. W przypadku zdarzeń ICANS stopnia 3., które nie uległy poprawie w ciągu 7 dni, rozważyć trwałe przerwanie stosowania leku Columvi. Należy rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom. W razie konieczności rozważyć konsultację neurologiczną oraz z innymi specjalistami w celu dalszej oceny.	

Stopień ¹	Przedstawienie objawów ²	Postępowanie w przypadku ICANS	
		Z jednoczesnym CRS	Bez jednoczesnego CRS
Stopień 4.	Wynik ICE³ – 0 lub obniżony poziom świadomości⁴: • <u>pacjent jest niebudzony lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia lub osłupienie lub śpiączka,</u> lub drgawki⁴, albo: • <u>zagrożający życiu, przedłużający się napad (>5 minut) lub</u> • <u>powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu początkowego pomiędzy nimi</u> lub zaburzenia ruchowe⁴: • <u>głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak hemipareza lub parapareza</u> lub wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (obrzęk mózgu)⁴, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: • <u>rozproszony obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych lub</u> • <u>postawa decerebralna lub dekortykalna lub</u> • <u>porażenie nerwu czaszkowego VI lub</u> • <u>obrzęk brodawkowy lub</u> • <u>triada Cushinga</u>	• <u>W przypadku leczenia CRS podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3.</u> • <u>Tak jak powyżej lub rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu, a następnie kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni.</u>	• <u>Podawać deksametazon⁵ 10 mg dożylnie co 6 godzin.</u> • <u>Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustapienia do stopnia 1. lub niższego, następnie zmniejszać dawkę.</u> • <u>Alternatywnie rozważyć podanie metyloprednizolonu 1000 mg na dobę dożylnie przez 3 dni; jeżeli objawy ulegną poprawie, postępować jak powyżej.</u>
		Trwale odstawić Columvi. Rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom. W razie konieczności rozważyć konsultację neurologiczną oraz z innymi specjalistami w celu dalszej oceny. W przypadku wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (obrzęku mózgu) należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi postępowania obowiązującymi w danej instytucji.	

¹ ASTCT consensus grading criteria for ICANS (Lee 2019).

² Postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

³ Jeśli pacjent jest pobudzony i zdolny do wykonania **oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi (ICE, ang. Immune Effector Cell-associated Encephalopathy)**, należy ocenić:

Orientację: orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty);

Nazewnictwo: (nazwij 3 przedmioty, np. wskaż na zegar, długopis, guzik = 3 punkty);

Wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język”) = 1 punkt);

Umiejętność pisania: umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt);

Uwaga: liczy wstecz od 100 co dziesięć = 1 punkt).

Jeżeli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4. ICANS) = 0 punktów.

⁴ Nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

⁵ Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

Po podaniu produktu leczniczego Columvi występowały ciężkie przypadki zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8).

Początek ICANS może przebiegać jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Objawami klinicznymi ICANS mogą być między innymi: splątanie, obniżony poziom świadomości, dezorientacja, drgawki, afazja i dysgrafia.

Po podaniu produktu leczniczego Columvi należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ICANS, a leczenie należy podejmować niezwłocznie. Należy pouczyć, aby pacjent natychmiast zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego objawy przedmiotowe lub podmiotowe (patrz Karta pacjenta poniżej).

W pierwszych objawach przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ICANS przedstawionymi w tabeli 4. Zgodnie z zaleceniami stosowanie produktu leczniczego Columvi należy wstrzymać lub trwale przerwać.

Karta pacjenta

Lekarz przepisujący produkt leczniczy musi poinformować pacjenta o ryzyku związanym z CRS i ICANS oraz o podmiotowych i przedmiotowych objawach CRS i ICANS. Należy poinstruować pacjenta o konieczności zasięgnięcia niezwłocznej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS i ICANS. Należy przekazać pacjentowi Kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. W Karcie opisano objawy CRS i ICANS, których wystąpienie powinno skłonić pacjenta do poszukiwania natychmiastowej pomocy medycznej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Columvi ma ~~nieznaczny~~ duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS pacjenci otrzymujący produkt Columvi są narażeni na ryzyko wystąpienia obniżonego poziomu świadomości (patrz punkt 4.4). Pacjentom, u których występują objawy, należy zalecić, aby unikali prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn przez 48 godzin po każdej z pierwszych dwóch dawek w fazie wstępnej oraz w razie pojawienia się nowych objawów ICANS (splątanie, dezorientacja, obniżony poziom świadomości) i (lub) CRS (gorączka, tachykardia, niedociśnienie, dreszcze, niedotlenienie), należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ich ustąpienia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zaburzenia układu nerwowego	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ¹³	Często	Niezbyt często

¹³ ICANS na podstawie Lee 2019, obejmuje: senność, zaburzenia poznawcze, stan splątania, majaczenie i dezorientację.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ICANS, w tym stopnia 3. i wyższego. Najczęściej występującymi objawami klinicznymi ICANS były: splątanie, obniżony poziom świadomości, dezorientacja, drgawki, afazja i dysgrafia. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że w większości przypadków początek toksyczności neurologicznej występował równolegle z CRS.

Zaobserwowany czas do wystąpienia większości objawów ICANS wynosił 1–7 dni, przy czym mediana wynosiła 2 dni po podaniu ostatniej dawki. Zgłoszono tylko kilka zdarzeń, które wystąpiły ponad miesiąc po rozpoczęciu stosowania produktu Columvi.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed podaniem leku Columvi

[...]

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z niżej wymienionych działań niepożądanych podczas stosowania leku Columvi **należy natychmiast poinformować o tym lekarza**. Objawy każdego działania niepożądanego wymieniono w punkcie 4.

[...]

• **Toksyczność neurologiczna, w tym zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego:** wpływ na układ nerwowy. Objawami są: uczucie splątania, dezorientacji, mniejsza czujność, drgawki lub trudności w pisaniu lub mówieniu. Konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta.

[...]

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Columvi ~~wywiera niewielki~~ może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie jakichkolwiek urządzeń lub maszyn.

~~Jeśli u pacjenta wystąpią jakichkolwiek objawy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, w tym objawy zespołu uwalniania cytokin (takie jak gorączka, szybkie bicie serca, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, dreszcze lub duszność) nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać jakichkolwiek urządzeń lub maszyn do czasu wystąpienia poprawy samopoczucia.~~

Nie należy prowadzić pojazdów ani posługiwać się narzędziami lub obsługiwać maszyn przez co najmniej 48 godzin po przyjęciu każdej z pierwszych dwóch dawek leku Columvi lub jeśli wystąpią objawy ICANS [takie jak uczucie splątania, dezorientacji, mniejsza czujność, drgawki lub trudności w pisaniu i (lub) mówieniu] lub objawy zespołu uwalniania cytokin (takie jak gorączka, szybkie bicie serca, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, dreszcze lub duszność). Jeśli u pacjenta obecnie występują powyższe objawy, należy unikać takich czynności i skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. Więcej informacji na temat działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4.

4. Możliwe działania niepożądane

Cieężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych – może być konieczne pilne uzyskanie pomocy medycznej.

[...]

- **Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (często):** objawy mogą obejmować m.in. splątanie, dezorientację, mniejszą czujność, drgawki lub trudności w pisaniu i (lub) mówieniu).

ANEKS II D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: Karta pacjenta

Każdemu pacjentowi, któremu będzie podawany produkt leczniczy Columvi, należy przekazać Kartę pacjenta, zawierającą następujące kluczowe elementy:

- Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy Columvi.
- Listę objawów CRS i ICANS w celu skłonienia pacjenta do podjęcia działań, w tym niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną w razie ich wystąpienia.
- Instrukcję informującą o konieczności posiadania Karty pacjenta zawsze przy sobie oraz udostępniania jej fachowym pracownikom ochrony zdrowia zaangażowanym w opiekę nad pacjentem (tj. pracownikom ochrony zdrowia udzielającym pomocy medycznej w nagłych przypadkach itd.).
- Informację dla fachowego personelu medycznego zaangażowanego w leczenie pacjenta, na temat ryzyka CRS i ICANS wynikającego z leczenia produktem leczniczym Columvi.

4. Agoniści glukagonopodobnego receptora peptydowego 1 (GLP-1): dulaglutyd; eksenatyd; insulina degludec, liraglutyd; liraglutyd; insulina glargine, liksysenatyd; liksysenatyd; semaglutyd; tirzepatyd – zachłyśnięcie i zachłystowe zapalenie płuc (EPITT nr 19974)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje: semaglutyd, liraglutyd, insulina degludec z liraglutydem, dulaglutyd, liksysenatyd, insulina glargine z liksysenatydem, eksenatyd

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Substancja: tirzepatyd

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub sedacji głębokiej należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 5.1).

Ulotka dla pacjenta

Substancje: semaglutyd, liraglutyd, insulina degludec z liraglutydem, dulaglutyd, liksysenatyd, insulina glargine z liksysenatydem, eksenatyd, tirzepatyd

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek <nazwa własna>.

5. 9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana); szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana) – ziarniniak (EPITT nr 20046)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość występowania „niezbyt często”: Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość występowania „niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)”: guzek (zgrubienie) w miejscu wstrzyknięcia