



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/347992/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler

Antagna vid PRAC:s möte den 8–11 juli 2024

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet om PRAC:s rekommendationer om signaler, som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Den finns på webbplatsen för [PRAC:s rekommendationer om säkerhetssignaler](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

1. Acetazolamid – Lungödem (EPITT nr 20050)

Med beaktande av den redan befintliga ordalydelsen i vissa nationellt godkända läkemedel kan innehavarna av godkännande för försäljning behöva anpassa texten till enskilda produkter.

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

Icke-kardiogent lungödem

Svåra fall av icke-kardiogent lungödem har rapporterats efter intag av acetazolamid, även efter enkeldos (se avsnitt 4.8). Icke-kardiogent lungödem utvecklades vanligtvis inom minuter till timmar efter intag av acetazolamid. Symtomen omfattade dyspné, hypoxi och andningsinsufficiens. Om icke-kardiogent lungödem misstänks ska behandlingen med acetazolamid avbrytas och stödjande behandling ges. Acetazolamid ska inte ges till patienter som tidigare upplevt icke-kardiogena lungödem efter intag av acetazolamid.

4.8 Biverkningar

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

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



Ingen känd frekvens: Icke-kardiogent lungödem

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar [produktnamn]:

- Om du tidigare haft lung- eller andningsproblem (vätska i lungorna) efter intag av acetazolamid.

[...]

Om du blir andfådd eller får svårt att andas efter att du har tagit [produktnamn] ska du omedelbart söka läkarvård (se även avsnitt 4).

4. Eventuella biverkningar

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

- Om du utvecklar andningsbrist eller andningssvårigheter. Detta kan vara symtom på vätskeansamling i lungorna (lungödem). Frekvensen av denna biverkning kan inte beräknas från tillgängliga data (ingen känd frekvens).

2. Bumetanid – Toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom (EPITT nr 20033)

Med beaktande av den redan befintliga ordalydelsen i vissa nationellt godkända läkemedel kan innehavarna av godkännande för försäljning behöva anpassa texten till enskilda produkter.

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

Toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats i samband med produkter som innehåller icke-antibiotisk sulfonamid, inklusive bumetanid. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på SJS och TEN och övervakas noga med avseende på dessa. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska behandling med bumetanid avbrytas och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har fått en allvarlig reaktion, såsom SJS eller TEN, vid användning av bumetanid får behandling med bumetanid inte under några omständigheter återupptas för denna patient.

4.8 Biverkningar

Allvarliga hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnson-syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med bumetanid (se avsnitt 4.4).

Under organsystemet Hud och subkutan vävnad med "Ingen känd frekvens"

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar [produktnamn]:

- Om du någon gång har fått ett allvarligt hudutslag eller fjällande hud, blåsor och/eller munsår efter intag av [produktnamn] eller andra sulfonamider, t.ex. loopdiuretika.
- Om du har allvarliga leverproblem.
- [...]

Allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i samband med behandling med [produktnamn]. Sluta ta [produktnamn] och uppsök omedelbart läkare om du får något av symtomen på dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

4. Eventuella biverkningar

Viktiga biverkningar att vara uppmärksam på.

Sluta omedelbart att använda [produktnamn] och sök läkarvård om du upptäcker något av följande symtom:

- Rödaktiga, ej upphöjda fläckar på bålen som liknar måltavlor eller är runda, ofta med blåsor i mitten, hudfjällning, sår i munnen, svalget, näsan, på könsorganen och i ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

~~Även om det inte är känt att allergiska reaktioner uppstår med [produktnamn] kan de uppstå med vilket läkemedel som helst.~~ Du måste få sjukvård omedelbart om du har något av följande symtom. Du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion. [...]

3. Glofitamab – Immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (EPITT nr 20058)

Produktresumé

4.2 Dosering och administreringssätt

Columvi får endast administreras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter och har tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att behandla allvarliga reaktioner i samband med cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immuneffektorcellsassocierat neurotoxiskt syndrom (ICANS).

Dosering

Patientövervakning

[...]

Alla patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på CRS och immuneffektorcellsassocierat neurotoxiskt syndrom (ICANS) efter administrering av Columvi.

Alla patienter ska informeras om risken för och tecknen och symtomen på CRS och ICANS och uppmanas att omedelbart kontakta vårdgivaren om de har tecken och symtom på CRS och/eller ICANS (se avsnitt 4.4).

Tabell 3. ASTCT:s CRS-gradering och vägledning om behandling av CRS

Grad ¹	Hantering av cytokinfrisättningssyndrom	För nästa planerade infusion med Columvi
Grad 1 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Om CRS inträffar under infusion: • Avbryt infusionen och behandla symtomen • Påbörja åter infusionen i långsammare takt när symtomen upphör • Om symtomen återkommer, avbryt infusionen Om CRS uppstår efter infusion: • Behandla symtomen Om CRS varar i mer än 48 timmar efter symtombehandling: • Överväg kortikosteroider³ • Överväg tocilizumab⁴ För CRS med samtidig ICANS, se tabell 4.	• Säkerställ att symtomen har upphört minst 72 timmar före nästa infusion. • Överväg långsammare infusionshastighet²

[ändringarna visas endast för CRS grad 1 ovan; samma föreslagna text För CRS med samtidig ICANS, se tabell 4. ska läggas till för CRS grad 2, grad 3 och grad 4 i den slutliga uppdaterade EU-produktinformationen.]

Behandling av immuneffektorcellsassocierat neurotoxiskt syndrom (ICANS)

Vid första tecken på ICANS, baserat på typ och svårighetsgrad, överväg stödjande terapi, neurologisk utvärdering och uppehåll med Columvi (se tabell 4). Uteslut andra orsaker till neurologiska symtom. Om ICANS misstänks bör det hanteras i enlighet med rekommendationerna i tabell 4.

Tabell 4. Vägledning om klassificering och hantering av ICANS

Grad¹	Uppvisar symtom²	Hantering av ICANS	
		Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 1	ICE ³ poäng 7–9 Eller sänkt medvetandegrad ⁴ : <u>vaknar spontant</u>	• <u>Behandla cytokininfrisättningssyndrom enligt tabell 3.</u> • <u>Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk rådgivning och utvärdering enligt läkares bedömning.</u>	• <u>Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk rådgivning och utvärdering enligt läkares bedömning.</u>
		<u>Gör uppehåll med Columvi tills ICANS upphör.</u> <u>Överväg användning av icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) för att förebygga anfall.</u>	
Grad 2	ICE ³ poäng 3–6 Eller sänkt medvetandenivå ⁴ : <u>vaknar vid tilltal</u>	• <u>Administrera tocilizumab per tabell 3 för behandling av CRS.</u> • <u>Om ingen förbättring sker efter att tocilizumab satts in, administrera dexametason⁵ 10 mg intravenöst var 6:e timme om inte andra kortikosteroider redan används. Fortsätt använda dexametason fram till förbättring till grad 1 eller lägre, trappa sedan ner.</u>	• <u>Administrera dexametason⁵ 10 mg intravenöst var 6:e timme.</u> • <u>Fortsätt använda dexametason fram till upphörande till grad 1 eller lägre, trappa sedan ner.</u>
		<u>Gör uppehåll med Columvi tills ICANS upphör.</u> <u>Överväg användning av icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) för att förebygga anfall. Överväg neurologisk rådgivning och annan specialistrådgivning för ytterligare utvärdering vid behov</u>	
Grad 3	ICE ³ poäng 0–2 Eller sänkt medvetandenivå ⁴ : <u>vaknar endast av taktill stimulering.</u> Eller anfall ⁴ , antingen • <u>alla kliniska anfall, fokala eller generaliserade som går över snabbt, eller</u> • <u>icke-konvulsiva anfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention.</u>	• <u>Administrera tocilizumab per tabell 3 för behandling av CRS.</u> • <u>Administrera också dexametason⁵ 10 mg intravenöst med den första dosen tocilizumab, och upprepa dosen var sjätte timme, om inte andra kortikosteroider redan används. Fortsätt användningen av dexametason fram till upphörande till grad 1 eller lägre, trappa sedan ner.</u>	• <u>Administrera dexametason⁵ 10 mg intravenöst var 6:e timme.</u> • <u>Fortsätt användningen av dexametason fram till upphörande till grad 1 eller lägre, trappa sedan ner.</u>

Grad ¹	Uppvisar symtom ²	Hantering av ICANS	
		Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
	eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem på neuroavbildning ⁴	Gör uppehåll med Columvi tills ICANS upphör. Vid ICANS av grad 3 som inte förbättras inom 7 dagar bör permanent utsättning av Columvi övervägas. Överväg användning av icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) för att förebygga anfall. Överväg neurologisk rådgivning och annan specialistrådgivning för ytterligare utvärdering vid behov.	
Grad 4	ICE³poäng 0 eller sänkt medvetandegrad⁴, som antingen innebär - att patienten inte kan väckas eller behöver kraftig eller upprepad taktill stimulans för att vakna, eller - stupor eller koma. eller krampanfall⁴, antingen - livshotande långvarigt anfall (> 5 minuter) eller - upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan. eller motoriska fynd⁴: - djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares. eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem⁴, med tecken/symtom såsom - diffust cerebralt ödem på neuroavbildning, eller - decerebrering eller dekortikering, eller - kranialnervspares VI, eller - papillödem, eller - Cushings triad	- Administrera tocilizumab enligt tabell 3 för behandling av CRS. - Som ovan, eller överväg administrering av metylprednisolon 1 000 mg per dag intravenöst med första dosen tocilizumab, och fortsätt med metylprednisolon 1 000 mg per dag intravenöst under 2 eller fler dagar.	- Administrera dexametason⁵ 10 mg intravenöst var 6:e timme. - Fortsätt använda dexametason fram till upphörande till grad 1 eller lägre, trappa sedan ner. - Alternativt, överväg administrering av metylprednisolon 1 000 mg per dag intravenöst under 3 dagar; om symtomen förbättras ska behandlingen ske enligt ovan.
		Avbryt behandlingen med Columvi permanent. Överväg användning av icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) för att förebygga anfall. Överväg neurologisk rådgivning och annan specialistrådgivning för vidare utvärdering vid behov. Vid förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem, se de institutionella riktlinjerna för behandling.	

¹ ASTCT:s konsensusgraderingskriterier för ICANS (Lee 2019).

² Behandlingen avgörs av den allvarligaste händelsen, som inte kan hänföras till någon annan orsak.

³ Om patienten kan väckas och **bedömning av immuneffektorcellassocierad encefalopati (ICE)** kan utföras, bedöm följande:

Orientering (medvetenhet om år, månad, ort, sjukhus = 4 poäng).

Benämning (benämning av 3 föremål, t.ex. klocka, penna, knapp = 3 poäng).

Förmåga att följa uppmaningar (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng).

Skrivförmåga (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng).

Uppmärksamhet (räkna bakåt från 100 med tio i taget = 1 poäng).

Om patienten inte kan väckas och inte kan medverka i ICE-bedömning (grad 4 ICANS) = 0 poäng.

⁴ Kan inte hänföras till någon annan orsak.

⁵ Alla referenser till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.

4.4 Varningar och försiktighet

Immuneffektcellassocierat neurotoxiskt syndrom

Allvarliga fall av immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) som kan vara livshotande eller dödliga har inträffat efter behandling med Columvi (se avsnitt 4.8).

Uppkomsten av ICANS kan ske samtidigt med CRS, efter upphörande av CRS eller i frånvaro av CRS. Kliniska tecken och symtom på ICANS kan inkludera men är inte begränsade till förvirring, sänkt medvetandegrad, desorientering, anfall, afasi och agrafi.

Patienterna bör övervakas avseende tecken och symtom på ICANS efter administrering av Columvi och behandlas omedelbart. Patienterna ska rådas att alltid söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom uppstår (se *Patientkort* nedan).

Vid de första tecknen eller symtomen på ICANS, behandla i enlighet med den vägledning om ICANS som ges i tabell 4. Behandling med Columvi ska avbrytas tillfälligt eller permanent enligt rekommendationerna.

Patientkort

Förskrivaren måste informera patienten om risken för CRS och ICANS samt tecken och symtom på CRS och ICANS. Patienterna måste instrueras att söka omedelbar läkarvård vid tecken och symtom på CRS och ICANS. Patienterna ska föras med patientkortet och instrueras att alltid ha kortet med sig. Detta kort beskriver symtom på CRS och ICANS som patienten bör söka omedelbar läkarvård för.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Columvi har ~~liten~~ påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av potentialen för ICANS löper patienter som får Columvi risk för medvetandesänkning (se avsnitt 4.4). Patienter som får symptom ska instrueras att undvika att framföra fordon eller använda maskiner under 48 timmar efter var och en av de första två doserna under upptrappningsfasen vid nya symtom på ICANS (förvirring, desorientering, sänkt medvetandegrad) och/eller CRS (pyrexia, takykardi, hypotoni, frossa, hypoxi), ~~ska avrådas från att framföra fordon och använda maskiner,~~ tills symtomen upphör (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Biverkning	Alla grader	Grad 3–4
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom¹³</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>

¹³ ICANS baserat på Lee 2019 som omfattar somnolens, kognitiva störningar, förvirring, delirium och desorientering.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immuneffektorcellassocierat neurotoxiskt syndrom

ICANS, inklusive grad 3 och högre, rapporterades i kliniska prövningar och med erfarenhet efter godkännande för försäljning. De vanligaste kliniska tecknen på ICANS var förvirring, sänkt medvetandegrad, desorientering, anfall, afasi och agrafi. Baserat på tillgängliga data uppstod neurologisk toxicitet samtidigt med CRS i de flesta fall.

Den observerade tiden till uppkomsten av ICANS var i de flesta fall 1–7 dagar med ett medianvärde på 2 dagar efter den senaste dosen. Endast ett fåtal händelser rapporterades ha inträffat mer än en månad efter påbörjad behandling med Columvi.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du får Columvi

[...]

Tala omedelbart om för din läkare om du märker av någon av följande biverkningar medan du får Columvi. Symtomen på varje biverkning förtecknas i avsnitt 4.

[...]

• **Neurologisk toxicitet inklusive immuneffektorcellassocierat neurotoxicitetssyndrom:** Effekter på nervsystemet. I symtomen ingår att känna sig förvirrad, desorienterad eller mindre uppmärksam, att ha anfall eller att ha svårigheter att skriva och/eller tala. Noggrann övervakning behövs.

[...]

Körförmåga och användning av maskiner

Columvi ~~har liten~~ kan ha effekt på förmågan att köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner.

~~Om du känner av några symtom som kan påverka din förmåga att köra bil, inklusive symtom på cytokinfrisättnings syndrom (t.ex. feber, snabba hjärtslag, yrsel, frossa eller andfåddhet), kör inte bil, cykla inte och använd inga verktyg eller maskiner förrän du känner dig bättre.~~

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner i minst 48 timmar efter var och en av dina första två doser av Columvi, eller om du utvecklar symtom på ICANS (t.ex. känner dig förvirrad, desorienterad, mindre uppmärksam, får anfall eller har svårigheter att skriva och/eller tala) och/eller symtom på cytokinfrisättnings syndrom (såsom feber, snabba hjärtslag, yrsel, frossa eller andnöd). Om du för närvarande har sådana symtom, undvik dessa aktiviteter och kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Se avsnitt 4 för mer information om biverkningar.

4. Eventuella biverkningar

Allvarliga biverkningar

Berätta omedelbart för läkaren om du får någon av de allvarliga biverkningar som anges nedan – du kan behöva akut medicinsk behandling.

[...]

• **Immuneffektorcellassocierat neurotoxicitetssyndrom (vanligt):** symtomen kan innefatta, men är inte begränsade till, förvirring, desorientering, känsla av att vara mindre uppmärksam, anfall eller svårigheter att skriva och/eller tala

BILAGA II D VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ytterligare riskminimeringsåtgärder Patientkort

Alla patienter som får Columvi ska få ett patientkort som innehåller följande huvudpunkter:

- Kontaktuppgifter till förskrivaren av Columvi.
- Förteckning över symtom på CRS och ICANS för att uppmana patienter att vidta åtgärder, inklusive att söka omedelbar läkarvård, om de får symtom.
- Instruktioner om att patienten alltid ska ha med sig patientkortet och dela det med hälso- och sjukvårdspersonal som vårdar dem (dvs. akutvårdspersonal osv.).
- Information till hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten om att behandling med Columvi är förknippad med risken för CRS och ICANS.

4. Glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister: dulaglutid; exenatid; insulin degludek, liraglutid; liraglutid; insulin glargin, lixisenatid; lixisenatid; semaglutid; tirzepatid – Aspiration och aspirationspneumoni (EPITT nr 19974)

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

Ämnen: semaglutid, liraglutid, insulin degludek/liraglutid, dulaglutid, lixisenatid, insulin glargin/lixisenatid, exenatid

Aspiration i samband med allmän anestesi eller djup sedering

Fall av pulmonell aspiration har rapporterats hos patienter som får GLP-1-receptoragonister och som genomgår allmän anestesi eller djup sedering. Den ökade risken för gastriskt restinnehåll på grund av fördröjd gastrisk tömning (se avsnitt 4.8) bör därför övervägas före utförande av förfaranden med allmän anestesi eller djup sedering.

Substans: tirzepatid

Aspiration i samband med allmän anestesi eller djup sedering

Fall av pulmonell aspiration har rapporterats hos patienter som får GLP-1-receptoragonister och som genomgår allmän anestesi eller djup sedering. Den ökade risken för gastriskt restinnehåll på grund av fördröjd gastrisk tömning (se avsnitt 5.1) bör därför övervägas före utförande av förfaranden med allmän anestesi eller djup sedering.

Bipacksedel

Ämnen: semaglutid, liraglutid, insulin degludek/liraglutid, dulaglutid, lixisenatid, insulin glargin/lixisenatid, exenatid, tirzepatid

2. Vad du behöver veta innan du använder [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Om du vet att du ska opereras under narkos (sövning), tala om för din läkare att du tar [produktnamn].

5. 9-valent vaccin mot humant papillomvirus (rekombinant, adsorberat); vaccin mot humant papillomvirus [typerna 6, 11, 16 och 18] (rekombinant, adsorberat) – Granulom (EPITT nr 20046)

Produktresumé

4.8 Biverkningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Frekvensen "Mindre vanliga": Knöl på injektionsstället

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Frekvensen "Mindre vanliga" (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)": klump (knöl) på injektionsstället