



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/347998/2024  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Ravimiteabe uus sõnastus – väljavõtted ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) soovitudest ohusignaalide põhjal

Vastu võetud ravimiohutuse riskihindamise komitee 8.–11. juuli 2024 koosolekul

Käesolevas dokumendis on ravimiteabe sõnastus võetud dokumendist „Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitudest ohusignaalide põhjal“, mis sisaldab ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitudest täisteksti ravimiteabe ajakohastamise kohta ja üldisi suuniseid, kuidas tegutseda ohusignaalide korral. See on [ravimiohutuse riskihindamise komitee ohusignale käsitlevate soovitudest veebilehel](#) (ainult inglise keeles).

Ravimiteabesse lisatav uus tekst on [alla joonitud](#). Praegune tekst, mis jäetakse välja, on ~~läbi kriipsutatud~~.

### 1. Atsetasolamiid – kopsuturse (EPITT nr 20050)

*Võttes arvesse mõne riikliku müügiloaga ravimi olemasolevat sõnastust, võib müügiloa hoidjatel olla vaja kohandada konkreetsete ravimite ravimiteabe teksti.*

#### Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Mittekardiogeenne kopsuturse

Pärast atsetasolamiidi (ka ühekordse annuse) manustamist on teatatud rasketest mittekardiogeenest kopsuturse juhtudest (vt lõik 4.8). Mittekardiogeenest kopsuturse tekkis tüüpiliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast atsetasolamiidi manustamist. Sümptomid olid näiteks düspnoe, hüpoksia ja hingamispuudulikkus. Kui kahtlustatakse mittekardiogeenest kopsuturset, tuleb atsetasolamiidi manustamine lõpetada ja alustada toetavat ravi. Atsetasolamiidi ei tohi manustada patsientidele, kellele on varem pärast atsetasoolamiidi manustamist esinenud mittekardiogeenest kopsuturse.

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



#### 4.8 Kõrvaltoimed

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Esinemissagedus „teadmata“: mittekardiogeenne kopsuturse

#### **Pakendi infoleht**

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus omastavas käändes] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [ravimi nimetus omastavas käändes] võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on varem pärast atsetasolamiidi manustamist esinenud kopsu- või hingamisprobleeme (vedeliku kogunemine kopsudesse);

[...]

kui teil tekivad pärast [ravimi nimetus omastavas käändes] manustamist õhupuudustunne või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole (vt ka lõik 4).

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest:

- kui teil tekivad õhupuudustunne või hingamisraskused; need võivad olla kopsudesse vedeliku kogunemise (kopsuturse) sümptomid. Selle kõrvaltoime esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal (teadmata).

## **2. Bumetaniid – toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom (EPITT nr 20033)**

*Võttes arvesse mõne riikliku müügiloaga ravimi olemasolevat sõnastust, võib müügiloa hoidjatel olla vaja kohandada konkreetsete ravimite ravimiteabe teksti.*

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

##### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses mitteantibiootilisi sulfoonamiide sisaldavate ravimitega, sealhulgas bumetaniidiga, on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega. Patsiente tuleb teavitada Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi nähtudest ja sümptomitest ning nende suhtes hoolikalt jälgida. Kui ilmnevad nähud ja sümptomid, mis viitavad sellistele reaktsioonidele, tuleb bumetaniidi manustamine lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi. Kui patsiendil on tekkinud bumetaniidiga raske reaktsioon (nt Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs), ei tohi see patsient ravi bumetaniidiga enam uuesti alustada.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Seoses bumetaniidiga on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klassis „naha ja nahaaluskoe kahjustused“ (esinemissagedus „teadmata“):

Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)

## **Pakendi infoleht**

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus omastavas käändes] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [ravimi nimetus omastavas käändes] võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on pärast [ravimi nimetus omastavas käändes] või muude sulfoonamiidide, nt lingudiureetikumide võtmist varem tekkinud raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid;
- kui teil on rasked maksaprobleemid;
- [...]

Seoses [ravimi nimetus omastavas käändes] kasutamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Lõpetage ravimi [ravimi nimetus] kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate raskeid nahaga seotud kõrvaltoimete sümptomeid, mida on kirjeldatud lõigus 4.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Olulised kõrvaltoimed, millele tuleb tähelepanu pöörata.

Lõpetage ravimi [ravimi nimetus] kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- Kehatüvel naha tasapinnal olevad punakad märklauataolised või ringikujulised laigud, mille keskel on sageli villid, naha koorumine, suu, kurgu, nina, suguelundite ja silmade haavandid. Neile raskekujulistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

~~Kuigi ravimiga [ravimi nimetus] ei kaasne teadaolevalt allergilisi reaktsioone, võivad need tekkida mis tahes ravimiga.~~ Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest. See võib olla raske allergiline reaktsioon. [...]

## **3. Glofitamab – immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (EPITT nr 20058)**

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Columvit tohib manustada ainult vähkkasvajate diagnoosimise ja ravi kogemusega tervishoiutöötaja järelevalve all, kellel on käepärast vajalikud meditsiinilised vahendid tsütokiinide vabanemise sündroomiga (*cytokine release syndrome, CRS*) ja immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiga (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) seotud raskete reaktsioonide raviks.

Annustamine  
Patsiendi jälgimine  
[...]

Kõiki patsiente tuleb Columvi manustamise järel jälgida CRS-i ja immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) nähtude ja sümptomite suhtes.

Kõiki patsiente tuleb teavitada CRS-i ja ICANS-i riskist, nähtudest ja sümptomitest ning juhendada, et CRS-i ja/või ICANS-i nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kohe ühendust võtta tervishoiutöötajaga (vt lõik 4.4).

**Tabel 3. ASTCT CRS-i klassifikatsioon ja CRS-i ravisuunised**

Aste <sup>1</sup>	CRS-i ravi	Columvi järgmine ettenähtud infusioon
<b>1. aste</b>  Palavik $\geq 38$ °C	<p>Kui CRS tekib infusiooni ajal:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada infusioon ja ravida sümptomeid;</li><li>pärast sümptomite taandumist alustada infusiooni uuesti aeglasema kiirusega;</li><li>kui sümptomid korduvad, tuleb käimasolev infusioon lõpetada.</li></ul> <p>Kui CRS tekib pärast infusiooni:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ravida sümptomeid.</li></ul> <p>Kui CRS kestab rohkem kui 48 tundi pärast sümptomaatilist ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>kaaluda kortikosteroidide<sup>3</sup> manustamist;</li><li>kaaluda totsilizumabi<sup>4</sup> manustamist.</li></ul> <p><u>Kui CRS-iga samal ajal esineb ICANS, vt tabel 4.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>Veenduda, et sümptomid on taandunud vähemalt 72 tundi enne järgmist infusiooni.</li><li>Kaaluda aeglasemat infusioonikiirust.<sup>2</sup></li></ul>

[muudatused on esitatud ainult 1. astme CRS-i jaoks; sama kavandatud tekst Kui CRS-ga samal ajal esineb ICANS, vt tabel 4. tuleb lisada 2., 3. ja 4. astme CRS-i kohta lõplikku ajakohastatud ELI ravimiteabesse.]

#### Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) käsitlus

ICANS-i esmanähtude ilmnemisel kaaluda lähtuvalt selle tüübist ja raskusastmest toetavat ravi, neuroloogilist hindamist ja Columvi manustamise katkestamist (vt tabel 4). Vältida muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. ICANS-i kahtluse korral ravida seda vastavalt tabelis 4 esitatud soovitustele.

**Tabel 4. ICANS-i hindamis- ja ravisuunised**

Aste <sup>1</sup>	Sümptomid <sup>2</sup>	ICANS-i ravi	
		Samaaegne CRS	Samaaegse CRS-ita
<b>1. aste</b>	ICE <sup>3</sup> skoor 7...9  või teadvusetaseme alanemine <sup>4</sup> : <u>reageerib spontaanselt.</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ravida CRS-i tabeli 3 järgi.</u></li> <li>• <u>Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja hindamist arsti äranägemisel.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja hindamist arsti äranägemisel.</u></li> </ul>
		<p><u>Katkestada ravi Columviga kuni ICANS-i taandumiseni.</u></p> <p><u>Krambihoogude profülaktikaks kaaluda krambihoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist.</u></p>	
<b>2. aste</b>	ICE <sup>3</sup> skoor 3...6  või teadvusetaseme alanemine <sup>4</sup> : <u>reageerib häälele</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Manustada CRS-i raviks totalsilizumabi tabeli 3 järgi.</u></li> <li>• <u>Kui pärast totalsilizumabi kasutamise alustamist seisund ei parane, manustada deksametasooni<sup>5</sup> 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui patsient ei kasuta juba muid kortikosteroide. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Manustada deksametasooni<sup>5</sup> 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel.</u></li> <li>• <u>Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.</u></li> </ul>
		<p><u>Katkestada ravi Columviga kuni ICANS-i taandumiseni.</u></p> <p><u>Krambihoogude profülaktikaks kaaluda krambihoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist. Vajaduse korral kaaluda neuroloogi ja teiste spetsialistide konsultatsiooni, et patsienti täiendavalt hinnata.</u></p>	

Aste <sup>1</sup>	Sümptomid <sup>2</sup>	ICANS-i ravi	
		Samaaegne CRS	Samaaegse CRS-ita
<b>3. aste</b>	<p>ICE<sup>3</sup> skoor 0...2</p> <p>või teadvusetaseme alanemine<sup>4</sup>: reageerib üksnes taktilisele stimulatsioonile;</p> <p>või krambihood<sup>4</sup>, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mis tahes kliinilised krambihood (fokaalsed või generaliseerunud), mis lahenevad kiiresti, või</li> <li>• mittekonvulsiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis lahenevad sekkumisel;</li> </ul> <p>või suurenenud intrakraniaalne rõhk: fokaalne/lokaalne turse neuroradioloogilisel uuringul<sup>4</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manustada CRS-i raviks <u>totsilizumabi tabeli 3 järgi.</u></li> <li>• Lisaks manustada <u>deksametasooni<sup>5</sup> 10 mg intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ja korrata annust iga 6 tunni järel, kui patsient ei kasuta juba muid kortikosteroide. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manustada <u>deksametasooni<sup>5</sup> 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel.</u></li> <li>• Jätkata <u>deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.</u></li> </ul>
		<p>Katkestada ravi Columviga kuni ICANS-i taandumiseni.</p> <p>Kui ICANS-i 3. astme juhtum ei taandu 7 päeva jooksul, kaaluda Columvi manustamise püsivat lõpetamist.</p> <p>Krambihooegade profülaktikaks kaaluda krambihooegade vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist. Vajaduse korral kaaluda neuroloogi ja teiste spetsialistide konsultatsiooni, et patsienti täiendavalt hinnata.</p>	

Aste <sup>1</sup>	Sümptomid <sup>2</sup>	ICANS-i ravi	
		Samaaegne CRS	Samaaegse CRS-ita
<b>4. aste</b>	<p>ICE<sup>3</sup>-skoor 0</p> <p>või teadvusetaseme alanemine<sup>4</sup>, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>patsient ei reageeri või reageerib äratamisel vaid jõulisele või korduvale taktilisele stiimulile või stuupor või kooma</u></li> </ul> <p>või krambihood<sup>4</sup>, kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>eluohulik pikaajaline krambihoog (&gt; 5 min) või</u></li> <li>• <u>korduvad kliinilised või elektrilised krambihood ilma vahepeal algtasemele taandumata</u></li> </ul> <p>või motoorsed leiud<sup>4</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>süvafokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees</u></li> </ul> <p>või suurenenud koljusisene rõhk / ajuturse<sup>4</sup>, koos selliste nähtude/sümptomitega nagu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>difuusne ajuturse</u></li> <li>• <u>euroradioloogilisel uuringul või</u></li> <li>• <u>detserebraalne või dekortikaalne kehaasend või</u></li> <li>• <u>VI kraniaalnärvi paralüüs või</u></li> <li>• <u>papillödeem või</u></li> <li>• <u>Cushingi triaad</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Manustada CRS-i raviks totalsilizumabi tabeli 3 järgi.</u></li> <li>• <u>Nagu eespool kirjeldatud või kaaluda metüülprednisolooni intravenoosset manustamist annuses 1000 mg ööpäevas koos totalsilizumabi esimese annusega ja jätkata metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenooselt 2 või enama päeva jooksul.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Manustada deksametasooni<sup>5</sup> 10 mg intravenooselt iga 6 tunni järel.</u></li> <li>• <u>Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.</u></li> <li>• <u>Teise võimalusena kaaluda metüülprednisolooni manustamist annuses 1000 mg intravenooselt kolme päeva jooksul; kui sümptomid taanduvad, ravida eespool kirjeldatud viisil.</u></li> </ul>
		<p><u>Lõpetada ravi Columviga.</u></p> <p><u>Krambihooegade profülaktikaks kaaluda krambihooegade vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist. Vajaduse korral kaaluda neuroloogi ja teiste spetsialistide konsultatsiooni, et patsienti täiendavalt hinnata. Suurenenud koljusisese rõhu / ajuturse korral vt tervishoiuasutuste ravisuunised.</u></p>	

<sup>1</sup> ASTCTi konsensusliku hindamise kriteeriumid ICANS-i ravis (Lee 2019).

<sup>2</sup> Ravi määramisel on aluseks kõige raskem sündmus, mis ei ole tingitud ühestki muust põhjusest.

<sup>3</sup> Kui patsient reageerib äratamisele ja suudab läbida **immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) hindamise**, siis hinnata järgmist:

**orienteeritus** (teab aastat, kuud, linna, haiglat = 4 punkti);

**nimetamine** (nimetab 3 objekti, nt osutab kellale, pliiatsile, nõobile) = 3 punkti);

**täidab korraldusi** (nt „näita mulle 2 sõrme“ või „pange silmad kinni ja näidake keelt“ = 1 punkt);

**kirjutamine** (suudab kirjutada standardlause = 1 punkt);

**tähelepanu** (loendab täiskümneid vähenevas järjekorras alates 100-st = 1 punkt).

**Kui patsient ei ole äratatav ja ICE hindamist ei saa teha** (ICANS-i 4. aste) = 0 punkti.

<sup>4</sup> Ei ole seostatav ühegi muu põhjusega.

<sup>5</sup> Kõigi deksametasooni manustamise viidete puhul on mõeldud deksametasooni või selle ekvivalenti.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

Pärast ravi Columviga on esinenud immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) raskeid juhtumeid, mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega (vt lõik 4.8).

ICANS võib tekkida samal ajal CRS-iga, CRS-i sümptomite taandumise järel või ilma CRS-ita. ICANS-i kliinilised nähud ja sümptomid võivad olla muu hulgas segasus, vähenenud teadvusetase, desorientatsioon, krambid, afaasia ja düsgraafia.

Patsiente tuleb pärast Columvi manustamist jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe ravida. Patsientidele tuleb soovitada, et nad pöörduksid millal tahes nähtude või sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole (vt allpool *patsiendi kaart*).

ICANS-i esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel ravida tabelis 4 esitatud ICANS-i ravisuuniste järgi. Ravi Columviga tuleb katkestada või püsivalt lõpetada vastavalt soovitusel.

#### Patsiendikaart

Ravimit määrav arst peab teavitama patsienti CRS-i ja ICANS-i riskist ning CRS-i ja ICANS-i nähtudest ja sümptomitest. Patsiente tuleb juhendada, et CRS-i ja ICANS-i nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsida kohest arstiabi. Patsientidele tuleb anda patsiendi kaart ja juhendada, et kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda. Sellel kaardil on kirjas CRS-i ja ICANS-i sümptomid, mille tekkimise korral peab patsient otsima kohest arstiabi.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Columvi mõjutab ~~kerget~~oluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ICANS-i tekke võimaluse tõttu on Columvit saavatel patsientidel teadvusetaseme vähenemise risk (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid 48 tunni jooksul pärast esimest kahte annust annuse järkjärgulise suurendamise etapis ja mis tahes ICANS-i sümptomite (segasus, desorientatsioon, vähenenud teadvusetase), ~~kellel esinevad neuroloogiliste kõrvaltoimete~~ ja/või CRS-i sümptomite (pürektsia, tahhükardia, hüpotensioon, külmavärinad, hüpoksia) ägenemise etapis, ~~tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).~~

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõik astmed</b>	<b>3.–4. aste</b>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom<sup>13</sup></u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>

<sup>13</sup> ICANS, mis põhineb uuringul Lee (2019), sh unisus, kognitiivne häire, segasusseisund, deliirium ja desorientatsioon.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

ICANS-ist (sh 3. ja kõrgemast astmest) on teatatud kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsetes teadetes. ICANS-i kõige sagedamad kliinilised nähud olid segasus, vähenenud teadvusetase, desorientatsioon, krambihood, afaasia ja düsgraafia. Olemasolevate andmete põhjal esines enamikul juhtudel neurotoksilisusega samal ajal ka CRS.

Enamiku ICANS-i juhtumite tekkeaeg oli 1–7 päeva; mediaanaeg oli 2 päeva pärast viimast annust. Ainult vähesed juhtumid tekkisid hiljem kui üks kuu pärast Columviga ravi alustamist.

## Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne Columvi teile manustamist

[...]

**Õelge kohe oma arstile**, kui teil tekib Columvi saamise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest. Iga kõrvaltoime sümptomid on loetletud lõigus 4.

[...]

• **Neurotoksilisus, sealhulgas immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom:** mõju närvisüsteemile; sümptomid on näiteks segasus, desorientatsioon, vähenenud tähelepanuvõime, krambihood või kirjutamis- ja/või kõnehäired. Vajalik on hoolikas jälgimine.

[...]

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Columvi mõjutab kergelt võib mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või tööriistade või masinate käsitlemise võimet.

~~Kui te tunnete mis tahes sümptomeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise võimet, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid (näiteks palavik, kiire südamepeksutus, pearinglus või joobnud tunne, külmavärinad või hingeldus), ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage tööriistade või masinatega enne, kui tunnete ennast paremini.~~

Ärge juhtige autot, töötage tööriistade ega masinatega vähemalt 48 tundi pärast esimest kahte Columvi annust või kui teil tekivad ICANS-i sümptomid (nt segasus, desorientatsioon, vähenenud tähelepanuvõime, krambihood või kirjutamis- ja/või kõnehäired) ja/või CRS-i sümptomid (nt palavik, kiire südamepeksutus, pearinglus või joobnud tunne, külmavärinad või hingeldus). Kui teil esinevad sellised sümptomid, vältige neid tegevusi ja võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Lisainfot kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Tõsised kõrvaltoimed

**Teatage kohe oma arstile**, kui teil tekib ükskõik mis allpool loetletud tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada erakorralist ravi.

[...]

• **Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (sage):** sümptomid võivad olla näiteks segasus, desorientatsioon, vähenenud tähelepanuvõime, krambihood või kirjutamis- ja/või kõnehäired.

## II LISA D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

### Riski minimeerimise lisameetmed: patsiendi kaart

Kõigile Columvit saavatele patsientidele antakse patsiendi kaart, mis sisaldab järgmisi põhielemente:

- Columvi välja kirjutanud arsti kontaktandmed;
- CRS-i ja ICANS-i sümptomite loetelu, mille ilmnemisel peab patsient kiiresti tegutsema, sealhulgas otsima viivitamatult arstiabi;
- juhised patsiendile, et patsiendi kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda ja näidata seda igale tema ravis osalevale tervishoiutöötajale (st erakorralise meditsiini tervishoiutöötajad jt);
- teave patsiendi ravivatele tervishoiutöötajatele, et ravi Columviga on seotud CRS-i ja ICANS-i tekkeriskiga.

## **4. Glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonistid: dulaglutiid; eksenatiid, degludekinsuliin, liraglutiid; liraglutiid; glargiininsuliin, liksisenatiid; liksisenatiid; semaglutiid; tirsepatiid – aspiratsioon ja aspiratsioonipneumoonia (EPITT nr 19974)**

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

*Ained: semaglutiid, liraglutiid, degludekinsuliin/liraglutiid, dulaglutiid, liksisenatiid, glargiininsuliin/liksisenatiid, eksenatiid*

Üldanesteesia või sügava sedatsiooniga seotud aspiratsioon

GLP-1 retseptori agoniste saanud patsientidel on üldanesteesia või sügava sedatsiooni ajal teatatud aspiratsioonipneumoonia juhtudest. Seetõttu tuleb enne üldanesteesia või sügava sedatsiooniga protseduuride tegemist arvestada mao jääksisalduse suurenenud riskiga, mis on tingitud mao aeglustunud tühjenemisest (vt lõik 4.8).

*Aine: tirsepatiid*

Üldanesteesia või sügava sedatsiooniga seotud aspiratsioon

GLP-1 retseptori agoniste saanud patsientidel on üldanesteesia või sügava sedatsiooni ajal teatatud aspiratsioonipneumoonia juhtudest. Seetõttu tuleb enne üldanesteesia või sügava sedatsiooniga protseduuride tegemist arvestada mao jääksisalduse suurenenud riskiga, mis on tingitud mao aeglustunud tühjenemisest (vt lõik 5.1).

### **Pakendi infoleht**

*Ained: semaglutiid, liraglutiid, degludekinsuliin/liraglutiid, dulaglutiid, liksisenatiid, glargiininsuliin/liksisenatiid, eksenatiid, tirsepatiid*

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teate, et teile on kavas teha operatsioon üldanesteesias (unetaoline seisund operatsiooni ajal), teatage oma arstile, et võtate [ravimi nimetus osastavas käändes].

## **5. Inimese papilloomiviiruse 9-valentne vaktsiin (rekombinantne, adsorbeeritud); inimese papilloomiviiruse vaktsiin [tüübid 6, 11, 16, 18] (rekombinantne, adsorbeeritud) – granuloom (EPITT nr 20046)**

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

4.8 Kõrvaltoimed

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Esinemissagedus „aeg-ajalt“: sõlm süstekohas

**Pakendi infoleht**

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus „aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st“: muhk (sõlm) süstekohas