



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171777/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Нов текст в продуктовата информация — извадки от препоръките на PRAC относно сигнали

Прието от PRAC на 7—10 март 2022 г.

Текстът в продуктовата информация в настоящия документ е извадка от документа, озаглавен "Препоръки на PRAC относно сигнали", който съдържа целия текст на препоръките на PRAC за актуализация на продуктовата информация, както и някои общи указания за обработката на сигнали. Целият текст може да бъде намерен [ТУК](#) (само на английски език).

Новият текст, който трябва да се добави към продуктовата информация, е подчертан. Настоящият текст, който трябва да се изтрие, е ~~зачертан~~.

1. Алемтузумаб — витилиго (EPITТ № 19737)

Кратка характеристика на продукта

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Честота „нечести“: Витилиго

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Това са нежеланите реакции, които може да получите:

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Петна със загуба на пигмент по кожата (витилиго)

¹ Minor updates were implemented on 14 July 2022 for the Afinitor and Votubia product information as a paragraph from the [March 2022 PRAC recommendation](#) had been omitted in the initial document published on 4 April 2022 (see pages 4 and 5).



2. Калциневринови инхибитори за системно приложение (циклоспорин; такролимус) и инхибитори на ензим, таргетен за рапамицин при бозайниците (mTOR) за системно приложение (еверолимус; сиролимус; темсиролимус) — лекарствено взаимодействие с канабидиол, водещо до повишаване на серумните нива на калциневриновите инхибитори и инхибиторите на mTOR, и токсичност (EPITT № 19614)

Такролимус

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инхибитори на CYP3A4

[...]

Индуктори на CYP3A4

[...]

P-гликопротеин

Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират P-гликопротеина, тъй като може да възникне повишаване на нивата на такролимус. Нивата на такролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата такролимус (вж. точка 4.5).

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
[...]	[...]	[...]
<u>Канабидиол (инхибитор на P-gp)</u>	<u>Съобщава се за повишени нива на такролимус в кръвта при съпътстваща употреба на такролимус с канабидиол. Това може да се дължи на инхибиране на P-гликопротеина в червата, което води до повишаване на бионаличността на такролимус.</u>	<u>Такролимус и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се мониторира внимателно за нежелани реакции. Трябва да се мониторира най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).</u>

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

[...]

По-специално трябва да уведомите Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали лекарства с активни вещества като:

[...]

- Канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци)

Циклоспорин

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на циклоспорин с лекарства, които значително повишават или намаляват плазмените концентрации на циклоспорин, като инхибират или индуцират CYP3A4 и/или P-гликопротеина (вж. точка 4.5).

Бъбречната токсичност трябва да се проследява при прилагане на циклоспорин едновременно с активни вещества, които повишават нивата на циклоспорин, или вещества, които проявяват синергична нефротоксичност (вж. точка 4.5). Клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдава внимателно. Може да се наложи проследяване на нивото на циклоспорин в кръвта и коригиране на дозата циклоспорин.

[...]

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия

[...]

Лекарства, които повишават нивата на циклоспорин

Всички инхибитори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин могат да доведат до повишаване на нивата на циклоспорин.

[...]

Канабидиол (инхибитор на P-gp): Има съобщения за повишаване на нивата на калциневринов инхибитор в кръвта при съпътстваща употреба с канабидиол. Това взаимодействие може да възникне поради инхибиране на ефлукса на P-гликопротеина в червата, което води до повишена бионаличност на калциневриновия инхибитор. Следователно циклоспорин и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се следи внимателно за нежелани реакции. При реципиенти на трансплантат трябва да се следят най-ниските концентрации на циклоспорин в цяла кръв и да се адаптира дозата на циклоспорин, ако е необходимо. При пациенти без трансплантат трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин в кръвта с коригиране на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства преди или по време на лечението с [име на продукта]:

[...]

- Лекарства, които могат да повишат или понижат нивото на циклоспорин (активното вещество на [име на продукта]) в кръвта. Вашият лекар може да проверява нивото на циклоспорин в кръвта при започване или спиране на лечението с други лекарства.
 - Лекарствата, които могат да повишат нивото на циклоспорин в кръвта, включват: [...] канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Еверолимус (Afinitor)

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства Р-гликопротеин (Pgp). Ако едновременното прилагане с умерени CYP3A4 и/или Pgp инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Може да се обмисли корекция на дозата Afinitor въз основа на прогнозната AUC (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със силни CYP3A4/Pgp инхибитори води до драматично повишаване на плазмените концентрации на еверолимус (вж. точка 4.5). Понастоящем няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозиране в тази ситуация. Следователно едновременното лечение с Afinitor и силни инхибитори не се препоръчва.²

[...]

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[...]

Таблица 2 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие — промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
[...]		
Умерени инхибитори на CYP3A4/Pgp		

² This paragraph from the [PRAC recommendation on Afinitor](#) had been omitted in the initial document published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

[...]	[...]	[...]
Перорален циклоспорин	AUC ↑2,7 пъти (диапазон 1,5—4,7) C _{max} ↑1,8 пъти (диапазон 1,3—2,6)	Поради интериндивидуална вариабилност препоръчаната корекция на дозата може да не бъде оптимална за всички, затова се препоръчва внимателно проследяване за поява на нежелани реакции. (вж. точки 4.2 и 4.4). [...]
<u>Канабидиол (инхибитор на P-gp)</u>	AUC ↑ 2,5 пъти C _{max} ↑ 2,5 пъти	

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

[Име на продукта] може да повлияе на начина на действие на някои други лекарства. Ако приемате и други лекарства по същото време като [име на продукта], може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на [име на продукта] или на другите лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Изброените вещества могат да повишат риска от нежелани реакции, свързани с [име на продукта]:

[...]

- Канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Еверолимус (Votubia)

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства P-гликопротеин (Pgp). Ако едновременното прилагане с умерени CYP3A4 и/или Pgp инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Може да се наложи проследяване на най-ниските концентрации на еверолимус и коригиране на дозата Votubia (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със силни CYP3A4/Pgp инхибитори води до драматично повишаване на плазмените концентрации на еверолимус (вж. точка 4.5). Понастоящем няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозиране в тази ситуация. Следователно, съпътстващо лечение с Votubia и силни инхибитори не се препоръчва.³

[...]

³ This paragraph from the [PRAC recommendation on Votubia](#) had been omitted in the initial document published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[...]

Инхибиторите на CYP3A4 и Pgp повишават концентрацията на еверолимус

[...]

Таблица 2 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие — промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
[...]	[...]	[...]
<i>Умерени инхибитори на CYP3A4/Pgp</i>		
[...]	[...]	Необходимо е повишено внимание, ако прилагането в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 или Pgp не може да се избегне. [...]
Перорален циклоспорин	[...]	
<u>Канабидиол (инхибитор на P-gp)</u>	AUC ↑ 2,5 пъти C _{max} ↑ 2,5 пъти	

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

[Име на продукта] може да повлияе на начина на действие на някои други лекарства. Ако приемате и други лекарства по същото време като [име на продукта], може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на [име на продукта] или на другите лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Изброените вещества могат да повишат риска от нежелани реакции, свързани с [име на продукта]:

- Канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Еверолимус (Certican)

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Взаимодействие със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин (Pgp)

Едновременното приложение със силни инхибитори на CYP3A4-инхибитори и/или ефлуксната помпа за редица лекарства P-гликопротеин (Pgp) (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол,

кларитромицин, телитромицин, ритонавир) може да увеличи нивата на еверолимус в кръвта и не се препоръчва, освен ако ползата не превишава риска.

Едновременното приложение със ~~и~~ силни индуктори на CYP3A4 и/или Pgp (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин) не се препоръчва, освен ако ползата не превишава риска.

Ако едновременното приложение с индуктори или инхибитори на CYP3A4 и/или Pgp не може да бъде избегнато, † се препоръчва проследяване на най-ниските концентрации на еверолимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента докато те винаги, когато индуктори или инхибитори на CYP3A4 се прилагат едновременно с еверолимус и след спирането им. Може да се наложи коригиране на дозата еверолимус (вж. точка 4.5).

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[...]

Таблица 3 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие — промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
[...]	[...]	[...]
<i>Умерени инхибитори на CYP3A4/Pgp</i>		
[...]	[...]	Най-ниските концентрации на еверолимус в цяла кръв трябва да се проследяват винаги при едновременно прилагане с инхибитори на CYP3A4/Pgp и след тяхното спиране. [...] <u>Внимателно проследяване за поява на нежелани реакции и коригиране на дозата еверолимус, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).</u>
Перорален циклоспорин	[...]	
<u>Канабидиол (инхибитор на P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 пъти</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 пъти</u>	

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпуснати без рецепта. Някои лекарства могат да повлияят на начина на действие на [име на продукта] в организма. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

[...]

- Канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Темсиролимус

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Средства, инхибиращи СYP3A метаболизма

[...]

Средства, които повлияват P-гликопротеина

Съпътстващата употреба на инхибитори на mTOR и инхибитори на P-гликопротеин (P-gp) може да увеличи нивата на инхибитора на mTOR в кръвта. Необходимо е да се подхожда с внимание, когато темсиролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират P-гликопротеин. Клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдава внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата темсиролимус (вж. точка 4.5).

Ваксинации

[...]

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Средства, инхибиращи СYP3A метаболизма

[...]

Едновременно лечение с умерени инхибитори на СYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, кларитромицин, еритромицин, апрепитант, амиодарон) трябва да се прилага само с повишено внимание при пациенти, получаващи 25 mg, и да се избягва при пациенти, получаващи дози темсиролимус, по-високи от 25 mg.

Канабидиол (инхибитор на P-gp)

Има съобщения за повишаване на нивата на инхибитори на mTOR в кръвта при съпътстваща употреба с канабидиол. Едновременното приложение на канабидиол с перорално прилаган инхибитор на mTOR при проучване при здрави доброволци води до повишаване на експозицията на инхибитора на mTOR с приблизително 2,5 пъти както за C_{max} , така и за AUC, поради инхибиране на P-gp ефлукса в червата от канабидиол. Установено е, че темсиролимус е субстрат на P-gp *in vitro*. Канабидиол трябва да се прилага едновременно с темсиролимус с повишено внимание, като се следи внимателно за нежелани реакции и дозата темсиролимус се коригира, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Някои лекарства могат да взаимодействат с разграждането или обмяната на [име на продукта] и по тази причина може да се наложат корекции на дозата на [име на продукта]. По-специално трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

[...]

- Канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Сиролимус

Кратка характеристика на продукта

- 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съпътстваща терапия

Цитохром P450 изоензими и P-гликопротеин

Едновременното прилагане на сиролимус с мощни инхибитори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства P-гликопротеин (P-gp) (напр. кетоназол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) може да увеличи нивата на сиролимус в кръвта и не се препоръчва. или

Едновременното прилагане с мощни индуктори на CYP3A4 и/или P-gp (като рифампин, рифабутин) не се препоръчва.

Ако едновременното прилагане с индуктори или инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp не може да бъде избегнато, се препоръчва проследяване на най-ниските концентрации на сиролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента, докато те се прилагат едновременно със сиролимус и след спирането им. Може да се наложи коригиране на дозата на сиролимус (вж. точка 4.5).

- 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

[...]

Циклоспорин (субстрат на CYP3A4)

[...]

Канабидиол (инхибитор на P-gp)

Има съобщения за повишаване на нивата на сиролимус в кръвта при съпътстваща употреба с канабидиол. Едновременното прилагане на канабидиол с перорално прилаган инхибитор на mTOR при проучване при здрави доброволци води до повишаване на експозицията на инхибитора на mTOR с приблизително 2,5 пъти както за C_{max} , така и за AUC, поради инхибиране на P-gp ефлукса в червата от канабидиол. Канабидиол трябва да се прилага едновременно със сиролимус с повишено внимание, като се следи внимателно за нежелани реакции. Нивата на сиролимус в кръвта трябва да се следят и дозата да се коригира, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Някои лекарства могат да попречат на действието на [име на продукта] и следователно може да се наложи коригиране на дозата на [име на продукта]. По-специално трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните средства:

[...]

- Канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

3. Елазомеран (иРНК ваксина срещу COVID-19 — Spikevax) — синдром на нарушена капилярна пропускливост (EPITT № 19743)

Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обостряне на синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщава се за няколко случая на обостряне на синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS) в първите дни след ваксинация с Spikevax. Медицинските специалисти трябва да са запознати с признаците и симптомите на CLS, за да могат своевременно да разпознават и лекуват състоянието. При лица с анамнеза за CLS планирането на ваксинация трябва да се извършва в сътрудничество със съответните медицински експерти.

Листовка

2. Предупреждения и предпазни мерки

Обостряне на синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS)

Съобщени са няколко случая на обостряне на синдром на нарушена капилярна пропускливост (причиняващ изтичане на течност от малките кръвоносни съдове (капиляри), което води до бързо подуване на ръцете и краката, внезапно повишаване на теллото и усещане за прималяване, ниско кръвно налягане) след ваксинация със Spikevax. Ако в миналото сте имали епизоди на CLS, говорете с лекар, преди да Ви бъде поставена Spikevax.