



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171776/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znění informací o přípravku – výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 7.–10. března 2022

Doplnění informací o přípravku v tomto dokumentu je výňatkem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny, jak se signály zacházet. Dokument lze nalézt [zde](#) (pouze v angličtině).

Text, o který se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

1. Alemtuzumab – vitiligo (EPITT č. 19737)

Souhrn údajů o přípravku

4.8. Nežádoucí účinky

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence „méně časté“: Vitiligo

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit, jsou:

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Světlé skvrny na kůži způsobené ztrátou kožního pigmentu (vitiligo)

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. Inhibitory kalcineurinu pro systémové použití (cyklosporin; takrolimus) a inhibitory savčího rapamycinového cíle (mTOR) pro systémové použití (everolimus; sirolimus; temsirolimus) – léková interakce s kanabidiolem vedoucí ke zvýšení sérových hladin inhibitorů kalcineurinu a inhibitorů mTOR a k toxicitě (EPITT č. 19614)

Takrolimus

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Inhibitory CYP3A4

[...]

Induktory CYP3A4

[...]

P-glykoprotein

Při současném podávání takrolimu s přípravky, které inhibují P-glykoprotein, je třeba postupovat opatrně, protože může dojít ke zvýšení hladin takrolimu. Je třeba pečlivě sledovat hladiny takrolimu v plné krvi a klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky takrolimu (viz bod 4.5).

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Třída nebo název přípravku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení k současnému podávání
[...]	[...]	[...]
<u>Kanabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>Při současném užívání takrolimu a kanabidiolu byly hlášeny zvýšené hladiny takrolimu v krvi. To může být způsobeno inhibicí střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti takrolimu.</u>	<u>Při současném podávání takrolimu a kanabidiolu je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu (viz body 4.2 a 4.4).</u>

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

[...]

Zejména byste měl(a) informovat svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) přípravky s léčivými látkami, jako jsou:

[...]

- Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů)

Cyklosporin

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Interakce

Při současném podávání cyklosporinu s přípravky, které podstatně zvyšují nebo snižují plazmatické koncentrace cyklosporinu prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu, je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Při zahájení užívání cyklosporinu spolu s léčivými látkami, které zvyšují hladinu cyklosporinu, nebo s látkami vykazujícími nefrotoxickou synergii, je třeba monitorovat renální toxicitu (viz bod 4.5). Je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutné monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi a upravit jeho dávku.

[...]

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce

[...]

Léky zvyšující hladinu cyklosporinu

Všechny inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu mohou vést ke zvýšeným hladinám cyklosporinu.

[...]

Kanabidiol (inhibitor P-gp): Při souběžném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny jiného inhibitoru kalcineurinu v krvi. Tato interakce může nastat v důsledku inhibice efluxu střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti inhibitoru kalcineurinu. Cyklosporin společně s kanabidiolem je proto třeba podávat s opatrností a je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. U příjemců transplantátu je třeba monitorovat minimální koncentrace cyklosporinu v plné krvi a v případě potřeby upravit dávku cyklosporinu. U pacientů, kteří nepodstoupili transplantaci, je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu v krvi, v případě potřeby s úpravou dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud před léčbou přípravkem [název přípravku] nebo během ní užíváte některý z následujících přípravků:

[...]

- Léčivé přípravky, které mohou zvýšit nebo snížit hladinu cyklosporinu (léčivá látka přípravku [název přípravku]) v krvi. Lékař Vám může při zahájení nebo ukončení léčby jinými přípravky kontrolovat hladinu cyklosporinu v krvi.
 - Mezi přípravky, které mohou zvýšit hladinu cyklosporinu v krvi, patří: [...] Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Everolimus (Afinitor)

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Interakce

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání středně silného inhibitoru nebo induktoru CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Úpravu dávky Afinitoru lze zvážit na základě odhadované hodnoty AUC (viz bod 4.5).

Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4/PgP vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v plazmě (viz bod 4.5). V současné době nejsou k dispozici údaje, které by doporučily dávkování v tomto případě. Z tohoto důvodu se souběžná léčba Afinitorem a silnými inhibitory nedoporučuje.²

[...]

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[...]

Tabulka 2 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – změna poměru geometrického průměru AUC/C _{max} everolimu (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
[...]		
<i>Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	[...]
Cyklosporin perorální podání	AUC ↑2,7krát (rozmezí 1,5–4,7) C _{max} ↑1,8krát (rozmezí 1,3–2,6)	Vzhledem k variabilitě mezi subjekty nemusí být doporučené úpravy dávky u všech jedinců optimální, proto se doporučuje pečlivě sledovat nežádoucí účinky (viz body 4.2 a 4.4). [...]
<u>Kanabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5krát</u> <u>C_{max} ↑ 2,5krát</u>	

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

[Název přípravku] může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léčivé přípravky. Jestliže souběžně s přípravkem [název přípravku] užíváte jiné léčivé přípravky, může být nutné, aby Vám lékař změnil dávku přípravku [název přípravku] nebo jiných léčivých přípravků. Informujte svého lékaře nebo

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.

lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků [název přípravku]:

[...]

- Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Everolimus (Votubia)

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Interakce

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání středně silného inhibitoru nebo induktoru CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutné sledovat minimální koncentrace everolimu a upravit dávku přípravku Votubia (viz bod 4.5).

Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4/PgP vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v krvi (viz bod 4.5). V současně době nejsou dostatečné údaje, které by doporučily dávkování v tomto případě. Z tohoto důvodu není souběžná léčba přípravkem Votubia a silnými inhibitory doporučena.³

[...]

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[...]

Inhibitory CYP3A4 a PgP zvyšující koncentrace everolimu

[...]

Tabulka 2 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – změna poměru geometrického průměru AUC/C _{max} everolimu (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
[...]		
<i>Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	Pokud nelze vyloučit souběžnou léčbu se středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, je třeba dbát opatrnosti.
Cyklosporin perorální podání	[...]	
<u>Kanabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5krát</u> <u>C_{max} ↑ 2,5krát</u>	
		[...]

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.

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

[Název přípravku] může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léčivé přípravky. Jestliže souběžně s přípravkem [název přípravku] užíváte jiné léčivé přípravky, může být nutné, aby Vám lékař změnil dávku přípravku [název přípravku] nebo jiných léčivých přípravků. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků [název přípravku]:

- Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbu epileptických záchvatů).

Everolimus (Certican)

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Interakce se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (PgP)

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP) (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, ritonavir) může zvýšit hladiny everolimu v krvi a nedoporučuje se, pokud přínos nepřeváží riziko.

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo PgP (např. rifampicin rifabutin, karbamazepin, fenytoin) se nedoporučuje, pokud přínos nepřeváží riziko.

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo PgP, řoporučuje se během jejich souběžného podávání s everolimem monitorovat minimální koncentrace everolimu v plné krvi a sledovat klinický stav pacienta induktory nebo inhibitory CYP3A4. Může být nutná úprava dávky everolimu (viz bod 4.5).

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[...]

Tabulka 3 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – změna poměru geometrického průměru AUC/C _{max} everolimu (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
[...]		
<i>Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	Minimální koncentrace everolimu v plné krvi mají být sledovány vždy, když jsou současně podávány inhibitory
Cyklosporin perorální podání	[...]	
<u>Kanabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5krát</u>	

	<u>C_{max} ↑ 2,5krát</u>	CYP3A4/PgP, a po jejich vysazení. [...] <u>Pečlivě sledujte nežádoucí účinky a podle potřeby upravte dávku everolimu (viz body 4.2 a 4.4).</u>
--	----------------------------------	--

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé přípravky mohou ovlivnit způsob, jakým [název přípravku] působí v těle. Je velmi důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud užíváte některý z následujících přípravků:

[...]

- Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Temsirolimus

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Látky inhibující metabolismus CYP3A

[...]

Látky ovlivňující P-glykoprotein

Souběžné užívání inhibitorů mTOR s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp) může zvýšit hladiny inhibitoru mTOR v krvi. Při souběžném podávání temsirolimu s přípravky, které inhibují P-glykoprotein, je třeba postupovat opatrně. Je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky temsirolimu (viz bod 4.5).

Očkování

[...]

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky inhibující metabolismus CYP3A

[...]

Souběžná léčba středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, klarithromycin, erythromycin, aprepitant, amiodaron) má být podávána pouze s opatrností u pacientů, kteří dostávají dávku 25 mg, a nemá se podávat u pacientů, kteří dostávají dávky vyšší než 25 mg temsirolimu.

Kanabidiol (inhibitor P-gp)

Při souběžném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny jiných inhibitorů mTOR v krvi. Souběžné podávání kanabidiolu s jiným perorálně podávaným inhibitorem mTOR ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo v důsledku inhibice intestinálního efluxu P-gp kanabidiolem ke zvýšení expozice inhibitoru mTOR přibližně 2,5krát jak pro C_{max}, tak pro AUC. Bylo prokázáno, že temsirolimus je *in vitro* substrátem P-gp. Kanabidiol se má podávat souběžně s temsirolimem s opatrností, je třeba pečlivě sledovat nežádoucí účinky a podle potřeby upravit dávku temsirolimu (viz body 4.2 a 4.4).

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). Některé léčivé přípravky mohou narušovat odbourávání nebo metabolismus přípravku [název přípravku], a proto může být nutná úprava jeho dávky. Zejména byste měl(a) informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z těchto přípravků:

[...]

- Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Sirolimus

Souhrn údajů o přípravku

- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Souběžná léčba

Isoenzymy cytochromu P450 a P-glykoprotein

Souběžné podávání sirolimu se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo multilékové efluxní pumpy P-glykoproteinu (P-gp) (jako je ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin nebo klarithromycin) může zvýšit hladinu sirolimu v krvi a nedoporučuje se. ~~nebo~~

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo P-gp (jako je rifampicin, rifabutin) se nedoporučuje.

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-gp, doporučuje se v průběhu jejich souběžného podávání se sirolimem a po jejich vysazení monitorovat minimální koncentrace sirolimu v plné krvi a sledovat klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky sirolimu (viz bod 4.5).

- 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[...]

Cyklosporin (substrát CYP3A4)

[...]

Kanabidiol (inhibitor P-gp)

Při současném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny sirolimu v krvi. Souběžné podávání kanabidiolu s jiným perorálně podávaným inhibítorem mTOR ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo v důsledku inhibice intestinálního efluxu P-gp kanabidiolem ke zvýšení expozice inhibítoru mTOR přibližně 2,5krát jak pro C_{max} , tak pro AUC. Kanabidiol má být podáván spolu se sirolimem s opatrností, přičemž je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte hladinu sirolimu v krvi a podle potřeby upravte dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léčivé přípravky mohou narušovat působení přípravku [název přípravku], a proto může být nutná úprava jeho dávky. Zejména byste měl(a) informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z těchto přípravků:

[...]

- Kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

3. Elasoneran (mRNA vakcína proti onemocnění covid-19 – Spikevax) – syndrom kapilárního úniku (EPITT č. 19743)

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzplanutí syndromu kapilárního úniku

V prvních dnech po vakcinaci přípravkem Spikevax bylo hlášeno několik případů vzplanutí syndromu kapilárního úniku. Zdravotničtí pracovníci si mají být vědomi známek a příznaků syndromu kapilárního úniku, aby tento stav mohli okamžitě rozpoznat a léčit. U jedinců s anamnézou syndromu kapilárního úniku je třeba naplánovat vakcinaci ve spolupráci s příslušnými zdravotnickými odborníky.

Příbalová informace

2. Upozornění a opatření

Vzplanutí syndromu kapilárního úniku

Po vakcinaci přípravkem Spikevax bylo hlášeno několik případů vzplanutí syndromu kapilárního úniku (způsobujícího únik tekutiny z malých krevních cév (kapilár), což vedlo k rychlému otoku horních a dolních končetin, náhlému přírůstku tělesné hmotnosti a pocitu na omdlení, nízkému krevnímu tlaku). Pokud jste v minulosti měl(a) epizody syndromu kapilárního úniku, poradte se před podáním přípravku Spikevax s lékařem.