



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171772/2022 Corr^{1 2}
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Recomendaciones del PRAC sobre señales: nuevo texto de información sobre el producto

Adoptado por el PRAC en su reunión del 7-10 de marzo de 2022

El texto de la información sobre el medicamento de este documento se ha extraído del documento «Recomendaciones del PRAC sobre señales» que contiene el texto completo de las recomendaciones del PRAC para la actualización de la información sobre el producto, así como algunas normas generales sobre la gestión de las señales. Dicho documento se puede encontrar [aquí](#) (solo en inglés).

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~.

1. Alemtuzumab – Vitíligo (EPITT n.º 19737)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.8. Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia «poco frecuentes»³: Vitíligo

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

Estos son los efectos adversos que puede experimentar:

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Parches de piel con pérdida del color (vitíligo)

¹ The Spanish translation of the frequency for the alemtuzumab product information was corrected in line with the English original text on 23 May 2022.

² 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).

³ 'No conocida' was replaced by 'poco frecuentes' on 23 May 2022 in line with the original English text.



2. Inhibidores de la calcineurina para uso sistémico (ciclosporina; tacrólimus) e inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) para uso sistémico (everólimus; sirólimus; temsirólimus) – Interacción farmacológica con el cannabidiol que da lugar a un aumento de las concentraciones séricas de los inhibidores de la calcineurina y de los inhibidores de la mTOR y la toxicidad (EPITT n.º 19614)

Tacrólimus

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Inhibidores del CYP3A4

[...]

Inductores del CYP3A4

[...]

Glicoproteína-P

Se debe tener precaución cuando se administre tacrólimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína-P, ya que se podría producir un aumento de los niveles de tacrólimus. Se deben monitorizar estrechamente los niveles de tacrólimus en sangre total, así como el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de tacrólimus (ver sección 4.5).

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)</u>	<u>Se han notificado aumentos de los niveles sanguíneos de tacrólimus durante el uso simultáneo de tacrólimus y cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del tacrólimus.</u>	<u>La administración simultánea de tacrólimus y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. Es preciso monitorizar las concentraciones valle de tacrólimus en sangre total y ajustar la dosis de tacrólimus si fuera necesario [ver secciones 4.2 y 4.4].</u>

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

[...]

En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos como:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas)

Ciclosporina

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con medicamentos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o glicoproteína-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5). Se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones de ciclosporina en sangre y ajustar la dosis de ciclosporina.

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

[...]

Medicamentos que aumentan los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P aumenten los niveles de ciclosporina.

[...]

Cannabidiol (inhibidor de la gp-P): Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de otro inhibidor de la calcineurina durante el uso concomitante con cannabidiol. Esta interacción puede deberse a la inhibición de la salida de la glicoproteína-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del inhibidor de la calcineurina. Por tanto, la administración simultánea de ciclosporina y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. En los pacientes trasplantados es preciso controlar las concentraciones valle de ciclosporina en sangre total y ajustar la dosis de ciclosporina en caso necesario. En los pacientes no trasplantados, debe considerarse la monitorización de los niveles sanguíneos de ciclosporina, ajustando la dosis en caso necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes o durante el tratamiento con [nombre del producto]:

[...]

- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de ciclosporina (el principio activo de [nombre del producto]) en su sangre. Su médico podría comprobar el nivel de ciclosporina en su sangre cuando inicie o interrumpa el tratamiento con otros medicamentos.
 - Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: [...] Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Everólimus (Afinitor)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones

Debe evitarse la co-administración con inhibidores e inductores del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo de medicamentos, glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o inductor moderado de CYP3A4 y/o de PgP, se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Pueden considerarse ajustes de dosis de Afinitor, en base a la AUC prevista (ver sección 4.5).

El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4/PgP supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de Afinitor y de inhibidores potentes.⁴

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Tabla 2 Efectos de otros principios activos sobre everólimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C _{max} de Everólimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
[...]		
Inhibidores <i>moderados</i> de CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 veces (intervalo	Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de la dosis

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

	1,3-2,6)	recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de los efectos adversos (<u>ver secciones 4.2 y 4.4</u>). [...]
<u>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 veces</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 veces</u>	

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

[Nombre del medicamento] puede afectar a la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que [nombre del producto], su médico puede cambiar la dosis de [nombre del producto] o de los otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con [nombre del producto]:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Everólimus (Votubia)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones

Debe evitarse la co-administración con inhibidores e inductores del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo de medicamentos, glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o inductor moderado de CYP3A4 y/o de PgP, se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones valle de everólimus así como ajustes de dosis de Votubia (ver sección 4.5).

El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4/PgP supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de Votubia y de inhibidores potentes.⁵

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everólimus

[...]

Tabla 2 Efectos de otros principios activos sobre everólimus

⁵ This paragraph from the [PRAC recommendation on Votubia](#) had been omitted in the initial translation published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C _{max} de Everólimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
[...]		
Inhibidores <i>moderados</i> de CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	Debe tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. [...]
Ciclosporina oral	[...]	
<u>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 veces</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 veces</u>	

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

[Nombre del medicamento] puede afectar a la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que [nombre del producto], su médico puede cambiar la dosis de [nombre del producto] o de los otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los siguientes pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con [nombre del producto]:

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Everólimus (Certican)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacción con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 y/o de la glicoproteína P (gp-P)

La administración conjunta con inhibidores potentes ~~inhibidores~~ del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo multimedamentos glicoproteína-P (gp-P) (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) puede aumentar los niveles en sangre de everólimus y no se recomienda a no ser que el beneficio supere el riesgo.

No se recomienda la administración conjunta con inductores y potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P (p. ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína), a no ser que el beneficio supere el riesgo.

Si no se puede evitar la administración concomitante de inductores o inhibidores del CYP3A4 y/o de la gp-P, se recomienda monitorizar las concentraciones valle de everólimus en sangre total y el estado clínico del paciente cuando se administren conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A4 con everólimus y después de su interrupción. Puede ser necesario ajustar la dosis de everólimus (ver sección 4.5).

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Tabla 3 Efectos de otros principios activos sobre everólimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C _{max} de Everólimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones en relación con la administración conjunta
[...]		
Inhibidores <i>moderados</i> del CYP3A4/gp-P		
[...]	[...]	Se deben monitorizar las concentraciones valle de everólimus en sangre completa siempre que los inhibidores del CYP3A4/gp-P se administren conjuntamente y después de su interrupción. [...] <u>Se debe monitorizar estrechamente los efectos adversos y ajustar la dosis de everólimus según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).</u>
Ciclosporina oral	[...]	
<u>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 veces</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 veces</u>	

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma en la que [nombre del producto] funciona en su organismo. Es muy importante que informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Temsirólimus

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Agentes que inhiben el metabolismo de CYP3A

[...]

Fármacos que afectan a la glicoproteína P

El uso concomitante de inhibidores de mTOR con inhibidores de la glicoproteína P (gp-P) puede aumentar los niveles sanguíneos de los inhibidores de mTOR. Se debe tener precaución al administrar temsirólimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína P. Se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de temsirólimus (ver sección 4.5).

Vacunas

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

[...]

El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, claritromicina, eritromicina, aprepitant, amiodarona) se administrará con precaución únicamente en los pacientes tratados con 25 mg y debe evitarse en los tratados con temsirólimus a dosis superiores a 25 mg.

Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)

Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de otros inhibidores de mTOR durante el uso concomitante con cannabidiol. La administración concomitante de cannabidiol con otro inhibidor de mTOR administrado por vía oral en un estudio con voluntarios sanos dio lugar a un aumento de la exposición al inhibidor de mTOR de aproximadamente 2,5 veces tanto para la C_{max} como para el AUC, debido a la inhibición de la salida de la gp-P intestinal por el cannabidiol. Se ha demostrado que el temsirólimus es un sustrato de la gp-P *in vitro*. Se debe tener precaución al administrar cannabidiol junto con temsirólimus, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos y ajustando la dosis de temsirólimus según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden interferir con la descomposición o el metabolismo de [nombre del producto] y por lo tanto puede ser necesario un ajuste de la dosis de [nombre del producto]. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Sirólimus

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tratamiento concomitante

Isoenzimas del citocromo P450 y glicoproteína P

No se recomienda la co-administración de sirólimus con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo multimedamentos glicoproteína P (gp-P) (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina), ya que puede aumentar los niveles sanguíneos de sirólimus.
⊖

No se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P (tales como rifampicina, rifabutina).

Si no se puede evitar la administración concomitante de inductores o inhibidores del CYP3A4 y/o de la gp-P, se recomienda monitorizar las concentraciones valle de sirólimus en sangre total y el estado clínico del paciente cuando se administren conjuntamente con sirólimus y después de su interrupción. Puede ser necesario ajustar la dosis de sirólimus (ver sección 4.5).

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

[...]

Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)

Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de sirólimus durante el uso concomitante con cannabidiol. La administración concomitante de cannabidiol con otro inhibidor de mTOR administrado por vía oral en un estudio con voluntarios sanos dio lugar a un aumento de la exposición al inhibidor de mTOR de aproximadamente 2,5 veces tanto para la C_{max} como para el AUC, debido a la inhibición de la salida de la gp-P intestinal por el cannabidiol. La administración simultánea de sirólimus y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. Se debe monitorizar los niveles sanguíneos de sirólimus y ajustar la dosis según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de [nombre del producto] y, por tanto, podría necesitar un ajuste de dosis. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

3. Elasomerán (vacuna de ARNm contra la COVID-19 - Spikevax) – Síndrome de extravasación capilar (EPITT n.º 19743)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exacerbaciones del síndrome de extravasación capilar

Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los signos y síntomas de síndrome de extravasación capilar para reconocer y tratar rápidamente el trastorno. En personas con antecedentes médicos de síndrome de extravasación capilar, la vacunación debe planificarse en colaboración con los expertos médicos pertinentes.

Prospecto

2. Advertencias y precauciones

Exacerbaciones del síndrome de extravasación capilar

Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar (que provoca la salida de líquido de los vasos sanguíneos pequeños o capilares, lo que produce una hinchazón rápida de los brazos y las piernas, aumento repentino de peso y sensación de desmayo y tensión arterial baja) tras la vacunación con Spikevax. Si ha tenido episodios anteriores de síndrome de extravasación capilar, consulte a su médico antes de recibir Spikevax.