



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171771/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

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

Vastu võetud ravimiohutuse riskihindamise komitee 7.–10. märtsi 2022 koosolekul

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

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

1. Alemtusumab – vitiliigo (EPITT nr 19737)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.8. Kõrvaltoimed

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Esinemissagedus „aeg-ajalt“: [Vitiliigo](#)

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Võite kogeda järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- [Naha laikpigmentatsioon \(vitiliigo\)](#)

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. Süsteemsed kaltsineuriini inhibiitorid (tsüklosporiin; takroliimus) ja süsteemsed rapamütsiini imetajate sihtmärgi (mTOR) inhibiitorid (everoliimus, siroliimus, temsiroliimus) – ravimite koostoime kannabidiooliga, mis põhjustab kaltsineuriini inhibiitorite ja mTORi inhibiitorite sisalduse suurenemist seerumis ja toksilisust (EPITT nr 19614)

Takroliimus

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CYP3A4 inhibiitorid

[...]

CYP3A4 indutseerijad

[...]

P-glükoproteiin

Takroliimuse samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini inhibeerivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest takroliimuse sisaldus võib suureneda. Takroliimuse sisaldust täisveres ja patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Takroliimuse annust võib olla vaja kohandada (vt lõik 4.5).

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi/toimeaine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Samaaegse manustamise soovitus
[...]	[...]	[...]
<u>Kannabidiool (P-gp inhibiitor)</u>	<u>Takroliimuse ja kannabidiooli samaaegsel kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest veres. See võib olla tingitud soole P-glükoproteiini inhibeerimisest, mis suurendab takroliimuse biosaadavust.</u>	<u>Takroliimuse ja kannabidiooli samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte. Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja kohandage takroliimuse annust, kui vaja (vt lõigud 4.2 ja 4.4).</u>

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

[...]

Eelkõige teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud järgmisi toimeaineid sisaldavaid ravimeid:

[...]

- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks)

Tsüklosporiin

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Koostoimed

Tsüklosporiini samaaegsel manustamisel ravimitega, mis oluliselt suurendavad või vähendavad tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibeerimise või indutseerimise tõttu (vt lõik 4.5), tuleb olla ettevaatlik.

Tsüklosporiini kasutamise alustamisel samaaegselt tsüklosporiini sisaldust suurendavate toimeainetega või ainetega, millel on nefrotoksiline koostoime (vt lõik 4.5), tuleb jälgida neerutoksilisust. Patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Vajalik võib olla vere tsüklosporiinisalduse jälgimine ja tsüklosporiini annuse kohandamine.

[...]

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimed

[...]

Tsüklosporiini sisaldust suurendavad ravimid

Kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibiitorid võivad suurendada tsüklosporiini sisaldust.

[...]

Kannabidiool (P-gp inhibiitor): On teatatud kaltsineuriini teise inhibiitori sisalduse suurenemisest veres samaaegsel kasutamisel kannabidiooliga. See koostoime võib tekkida soole P-glükoproteiini väljavoolu inhibeerimise tõttu, mis suurendab kaltsineuriini inhibiitori biosaadavust. Seetõttu tuleb tsüklosporiini ja kannabidiooli samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte. Siiriku retsiipientidel tuleb jälgida tsüklosporiini minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja kohandada tsüklosporiini annust, kui vaja. Muude kui siirdamispatsientide korral tuleb kaalutleda vere tsüklosporiinisalduse jälgimist ja annuse kohandamist, kui vaja (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eelkõige teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate enne [ravimi nimetus]-ravi või selle ajal mis tahes järgmist ravimit:

[...]

- ravimid, mis võivad suurendada või vähendada tsüklosporiini ([ravimi nimetus] toimeaine) sisaldust teie veres. Arst võib teiste ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel kontrollida tsüklosporiini sisaldust veres.
 - Ravimid, mis võivad suurendada tsüklosporiini sisaldust veres, on muu hulgas järgmised: [...] kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Everoliimus (Afinitor)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Koostoimed

Tuleb vältida samaaegset manustamist CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijatega ja/või mitmeid ravimeid väljutava pumba P-glükoproteiiniga (PgP). Kui mõõduka CYP3A4 ja/või PgP inhibiitori või indutseerija samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt jälgida. Afinitori annuse kohandusi võib arvestada prognoositava AUC põhjal (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi tugevate CYP3A4/PgP inhibiitoritega viib everoliimuse plasmakontsentratsiooni märkimisväärse suurenemiseni (vt lõik 4.5). Praegu puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste andmiseks sellises olukorras. Seepärast ei ole Afinitori ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.²

[...]

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[...]

Tabel 2. Teiste toimeainete toime everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime – everoliimuse AUC/C _{max} geomeetrilise keskmise suhte muutus (tähteldatud vahemik)	Samaaegse manustamise soovitused
[...]		
<i>Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid</i>		
[...]	[...]	[...]
Suukaudne tsüklosporiin	AUC ↑ 2,7 korda (vahemik 1,5...4,7) C _{max} ↑ 1,8 korda (vahemik 1,3...2,6)	Uuringus osalejate varieeruvuse tõttu ei pruugi soovitatav annuse kohandamine olla kõigile isikutele optimaalne, seetõttu on soovitatav kõrvalnähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
<u>Kannabidiool (P-gp inhibiitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 korda</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 korda</u>	[...]

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

² 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.

[Ravimi nimetus] võib mõjutada teiste ravimite toimet. Kui võtate samaaegselt [ravimi nimetus] muid ravimeid, võib teie arstil olla vaja muuta [ravimi nimetus] või teiste ravimite annust. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

[Ravimi nimetus] kasutamisel võib suureneda kõrvalnähtude risk:

[...]

- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Everoliimus (Votubia)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Koostoimed

Tuleb vältida samaaegset manustamist CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijatega ja/või mitmeid ravimeid väljutava pumba P-glükoproteiiniga (PgP). Kui mõõduka CYP3A4 ja/või PgP inhibiitori või indutseerija samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt jälgida. Vajalik võib olla everoliimuse minimaalse kontsentratsiooni jälgimine ja Votubia annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi tugevate CYP3A4/PgP inhibiitoritega viib everoliimuse plasmakontsentratsiooni märkimisväärse suurenemiseni (vt lõik 4.5). Praegu puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste andmiseks sellises olukorras. Seepärast ei ole Votubia ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.³

[...]

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[...]

CYP3A4 ja PgP inhibiitorid, mis suurendavad everoliimuse kontsentratsiooni

[...]

Tabel 2. Teiste toimeainete toime everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime – everoliimuse AUC/C _{max} geomeetrilise keskmise suhte muutus (tähteldatud vahemik)	Samaaegse manustamise soovitused
[...]		
<i>Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid</i>		
[...]	[...]	Mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite või PgP inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.
Suukaudne tsüklosporiin	[...]	
<u>Kannabidiool (P-gp inhibiitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 korda</u>	

³ 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.

	C_{max} ↑ 2,5 korda	[...]
--	-----------------------	-------

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

[Ravimi nimetus] võib mõjutada teiste ravimite toimet. Kui võtate samaaegselt [ravimi nimetus] muid ravimeid, võib teie arstil olla vaja muuta [ravimi nimetus] või teiste ravimite annust. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

[Ravimi nimetus] kasutamisel võib suureneda kõrvalnähtude risk:

- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Everoliimus (Certican)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Koostoime tugevate CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini (PgP) inhibiitorite või indutseerijatega

Samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja/või mitmeid ravimeid väljutava pumba P-glükoproteiiniga (PgP) (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, ritonaviir) võib suurendada everoliimuse sisaldust veres ega ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasulikkus ületab riski.

Samaaegne manustamine ja tugevate CYP3A4 ja/või PgP indutseerijatega (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenütoiin) ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasulikkus ületab riski.

Kui CYP3A4 ja/või PgP indutseerijate või inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, eon soovitatav jälgida everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja patsiendi kliinilist seisundit, kui neid ~~whenever inducers or inhibitors of CYP3A4~~ manustatakse samaaegselt everoliimusega ja pärast ravi lõpetamist. Vajalik võib olla everoliimuse annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[...]

Tabel 3. Teiste toimeainete toime everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime – everoliimuse AUC/ C_{max} geomeetrilise keskmise suhte muutus (tähteldatud vahemik)	Samaaegse manustamise soovitused
[...]		
<i>Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid</i>		
[...]	[...]	

Suukaudne tsüklosporiin	[...]	CYP3A4/PgP inhibiitorite samaaegsel manustamisel ja pärast ravi lõpetamist tuleb jälgida everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres. [...] <u>Jälgige hoolikalt kõrvalnähte ja kohandage everoliimuse annust vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).</u>
<u>Kannabidiool (P-gp inhibiitor)</u>	AUC ↑ 2,5 korda <u>C_{max} ↑ 2,5 korda</u>	

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimeid. Teatud ravimid võivad mõjutada [ravimi nimetus] toimet organismis. On väga oluline, et räägiksite oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

[...]

- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Temsiroliimus

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CYP3A metabolismi inhibeerivad ained

[...]

P-glükoproteiini mõjutavad ained

mTORi inhibiitorite ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite samaaegne kasutamine võib suurendada mTOR-inhibiitorite sisaldust veres. Temsiroliimuse samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini inhibeerivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik. Patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Vajalik võib olla temsiroliimuse annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Vaktsineerimine

[...]

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A metabolismi inhibeerivad ained

[...]

Samaaegset ravi mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt diltiaseem, verapamiil, klaritromütsiin, erütromütsiin, aprepitant, amiodaroon) tohib üksnes ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad temsiroliimust annuses 25 mg, ning seda tuleb vältida patsientidel, kes saavad temsiroliimust annustes üle 25 mg.

Kannabidiool (P-gp inhibiitor)

On teatatud teiste mTORi inhibiitorite sisalduse suurenemisest veres nende samaaegsel kasutamisel kannabidiooliga. Kannabidiooli samaaegne manustamine teise suu kaudu manustatava mTORi inhibiitoriga tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus suurendas mTORi inhibiitori ekspositsiooni ligikaudu 2,5 korda nii C_{max} kui ka AUC korral, sest kannabidiool inhibeerib soole P-gp väljavoolu. *In vitro* on tõendatud, et temsiroliimust on P-gp substraat. Kannabidiooli samaaegsel manustamisel temsiroliimusega tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte ja kohandades temsiroliimuse annust vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. Mõni ravim võib häirida [ravimi nimetus] lagunemist või metabolismi, mistõttu võib olla vaja [ravimi nimetus] annust kohandada. Eelkõige teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

[...]

- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Siroliimus

Ravimi omaduste kokkuvõte

- 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi

Tsütokroom P450 isosüümid ja P-glükoproteiin

Siroliimuse samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ja/või mitmeid ravimeid väljutava pumba P-glükoproteiiniga (P-gp) (nt ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, telitromütsiin või klaritromütsiin) võib suurendada siroliimuse sisaldust veres ega ole soovitatav. ❖

Samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 ja/või P-gp indutseerijatega (nt rifampitsiin, rifabutiin) ei ole soovitatav.

Kui CYP3A4 ja/või P-gp indutseerijate või inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav jälgida siroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja patsiendi kliinilist seisundit siroliimuse samaaegsel manustamisel ja pärast ravi lõpetamist. Vajalik võib olla siroliimuse annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

- 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

[...]

Tsüklosporiin (CYP3A4 substraat)

[...]

Kannabidiool (P-gp inhibiitor)

On teateid siroliimuse sisalduse suurenemisest veres selle samaaegsel kasutamisel kannabidiooliga. Kannabidiooli samaaegne manustamine teise suu kaudu manustatava mTORi inhibiitoriga tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus suurendas mTORi inhibiitori ekspositsiooni ligikaudu 2,5 korda nii C_{max} kui ka AUC korral, sest kannabidiool inhibeerib soole P-gp väljavoolu. Kannabidiooli samaaegsel manustamisel siroliimusega tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte. Jälgige siroliimuse sisaldust veres ja kohandage annust vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõni ravim võib häirida [ravimi nimetus] toimet ja seetõttu võib olla vaja [ravimi nimetus] annust kohandada. Eelkõige teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

[...]

- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

3. Elasmeraan (COVID-19 mRNA-vaktsiin – Spikevax) – kapillaaride lekke sündroom (EPITT nr 19743)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kapillaaride lekke sündroomi ägenemine

On teatatud mõnest kapillaaride lekke sündroomi (CLS) ägenemise juhtumist, mis esinesid esimestel päevadel pärast Spikevaxiga vaktsineerimist. Tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud kapillaaride lekke sündroomi nähtudest ja sümptomitest, et see seisund kiiresti ära tunda ja seda ravida. Isikute korral, kellel on anamneesis kapillaaride lekke sündroom, tuleb vaktsineerimine kavandada koostöös asjakohaste meditsiiniekspertidega.

Pakendi infoleht

2. Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kapillaaride lekke sündroomi (CLS) ägenemine

Pärast Spikevaxiga vaktsineerimist on teatatud mõnest kapillaaride lekke sündroomi (vedeliku lekkimine väikestest veresoontest (kapillaaridest), mis põhjustab käte ja jalgade kiiret turset, äkilist kaalutõusu ja minestustunnet, madalat vererõhku) ägenemise juhtumist. Kui teil on varem esinenud kapillaaride lekke sündroomi episoode, rääkige enne Spikevaxi kasutamist arstiga.