



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171790/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté les 7-10 mars 2022 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

1. Alemtuzumab – Vitiligo (EPITT n° 19737)

Résumé des caractéristiques du produit

4.8. Effets indésirables

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: Vitiligo

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Vous pouvez présenter les effets indésirables suivants:

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Taches décolorées sur la peau (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. Inhibiteurs de la calcineurine à usage systémique (ciclosporine; tacrolimus) et inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) à usage systémique (évérolimus; sirolimus; temsirolimus) – Interaction médicamenteuse avec le cannabidiol, entraînant une augmentation des taux sériques d’inhibiteurs de la calcineurine et d’inhibiteurs de la mTOR, ainsi qu’une toxicité (EPITT n° 19614)

Tacrolimus

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

[...]

Inducteurs du CYP3A4

[...]

Glycoprotéine P

Il convient de faire preuve de prudence lors de l’administration concomitante du tacrolimus et de médicaments qui inhibent la glycoprotéine P, car une augmentation des taux de tacrolimus peut survenir. Les taux de tacrolimus dans le sang total et l’état clinique du patient doivent être étroitement surveillés. Un ajustement de la dose de tacrolimus peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

- 4.5. Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions

Classe ou nom du médicament/de la substance	Effet d’interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l’administration concomitante
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)</u>	<u>Des cas d’augmentation des taux sanguins de tacrolimus ont été rapportés lors de l’utilisation concomitante de tacrolimus et de cannabidiol. Cela peut être dû à l’inhibition de la glycoprotéine P intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue du tacrolimus.</u>	<u>L’administration concomitante de tacrolimus et de cannabidiol doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajustez la dose de tacrolimus si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).</u>

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

[...]

En particulier, vous devez informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris des médicaments contenant des substances actives telles que:

[...]

- Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions)

Ciclosporine

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Interactions

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la ciclosporine et de médicaments qui augmentent ou réduisent de façon substantielle les concentrations plasmatiques de ciclosporine, par inhibition ou induction du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (voir rubrique 4.5).

La toxicité rénale doit être surveillée lors de l'instauration de l'utilisation de la ciclosporine en association avec des substances actives qui augmentent les taux de ciclosporine ou avec des substances qui présentent une synergie néphrotoxique (voir rubrique 4.5). L'état clinique du patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. La surveillance des taux sanguins de ciclosporine et l'ajustement de la dose de ciclosporine peuvent être nécessaires.

[...]

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses

[...]

Médicaments qui augmentent les taux de ciclosporine

Tous les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux de ciclosporine.

[...]

Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp): Des cas d'augmentation des taux sanguins d'un autre inhibiteur de la calcineurine ont été rapportés lors d'une utilisation concomitante avec du cannabidiol. Cette interaction peut se produire en raison de l'inhibition de l'efflux de la glycoprotéine P intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue de l'inhibiteur de la calcineurine. La ciclosporine et le cannabidiol doivent donc être administrés de manière concomitante avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Chez les receveurs d'une greffe, surveillez les concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang total et ajustez la dose de ciclosporine si nécessaire. Chez les patients n'ayant pas reçu de greffe, la surveillance des taux sanguins de ciclosporine doit être considérée, avec ajustement de la dose si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants avant ou pendant le traitement par [nom du produit]:

[...]

- Les médicaments qui peuvent augmenter ou diminuer le taux de ciclosporine (la substance active de [nom du produit]) dans votre sang. Votre médecin peut vérifier le taux de ciclosporine dans votre sang lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement par d'autres médicaments.
 - Les médicaments susceptibles d'augmenter le taux de ciclosporine dans le sang comprennent: [...] Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Évérolimus (Afinitor)

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Interactions

L'administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 et/ou de la pompe d'efflux de multiples médicaments glycoprotéine P (PgP) doit être évitée. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur ou d'un inducteur modéré du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut être évitée, l'état clinique du patient doit être étroitement surveillé. Des ajustements posologiques d'Afinitor peuvent être considérés sur la base de l'ASC prévue (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique de l'évérolimus (voir rubrique 4.5). Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour permettre une recommandation des doses dans cette situation. Ainsi, le traitement concomitant par Afinitor avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandé.²

[...]

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Tableau 2 Effets d'autres substances actives sur l'évérolimus

Substance active par interaction	Interaction - Modification du rapport de la moyenne géométrique ASC/Cmax d'évérolimus (intervalle observé)	Recommandations concernant l'administration concomitante
[...]		
Inhibiteurs <i>modérés</i> du CYP3A4/de la PgP		

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.

[...]	[...]	[...]
Ciclosporine orale	ASC ↑2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	En raison de la variabilité entre les sujets, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux chez tous les patients, c'est pourquoi une surveillance étroite des effets indésirables est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4). [...]
<u>Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)</u>	<u>ASC ↑ 2,5 fois</u> <u>Cmax ↑ 2,5 fois</u>	

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

[Nom du produit] peut affecter le mode d'action de certains autres médicaments. Si vous prenez d'autres médicaments en même temps que [nom du produit], il se peut que votre médecin doive modifier la dose de [nom du produit] ou des autres médicaments. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les substances actives suivantes peuvent augmenter le risque d'effets indésirables sous [nom du produit]:

[...]

- Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Évérolimus (Votubia)

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Interactions

L'administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 et/ou de la pompe d'efflux de multiples médicaments glycoprotéine P (PgP) doit être évitée. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur ou d'un inducteur modéré du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut être évitée, l'état clinique du patient doit être étroitement surveillé. Une surveillance des concentrations résiduelles d'évérolimus et des ajustements posologiques de Votubia peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique de l'évérolimus (voir rubrique 4.5). Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour permettre une recommandation des doses dans cette situation. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandé.³

[...]

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.

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP augmentant les concentrations d'évérolimus

[...]

Tableau 2 Effets d'autres substances actives sur l'évérolimus

Substance active par interaction	Interaction - Modification du rapport de la moyenne géométrique ASC/Cmax d'évérolimus (intervalle observé)	Recommandations concernant l'administration concomitante
[...]		
Inhibiteurs <i>modérés</i> du CYP3A4/de la PgP		
[...]	[...]	Faites preuve de prudence lorsque l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de la PgP ne peut être évitée. [...]
Ciclosporine orale	[...]	
<u>Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)</u>	<u>ASC ↑ 2,5 fois</u> <u>Cmax ↑ 2,5 fois</u>	

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

[Nom du produit] peut affecter le mode d'action de certains autres médicaments. Si vous prenez d'autres médicaments en même temps que [nom du produit], il se peut que votre médecin doive modifier la dose de [nom du produit] ou des autres médicaments. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les substances actives suivantes peuvent augmenter le risque d'effets indésirables sous [nom du produit]:

- Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Évérolimus (Certican)

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Interaction avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (PgP)

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants ~~inhibiteurs~~ du CYP3A4 et/ou la pompe d'efflux P-glycoprotéine (PgP) (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la

clarithromycine, la télichromycine, le ritonavir) peut augmenter les taux sanguins d'évérolimus et n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice ne soit supérieur au risque.

L'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 et/ou de la PgP (par exemple, la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, la phénytoïne) n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque.

Si l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut pas être évitée, il est recommandé que les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total et l'état clinique du patient soient surveillés pendant à chaque fois que des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 leur administration concomitante avec l'évérolimus et après leur arrêt. Des ajustements posologiques de l'évérolimus peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Tableau 3 Effets d'autres substances actives sur l'évérolimus

Substance active par interaction	Interaction - Modification du rapport de la moyenne géométrique ASC/Cmax d'évérolimus (intervalle observé)	Recommandations concernant l'administration concomitante
[...]		
Inhibiteurs <i>modérés</i> du CYP3A4/de la PgP		
[...]	[...]	Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées chaque fois que des inhibiteurs du CYP3A4/de la PgP sont administrés en concomitance et après leur arrêt. [...] <u>Surveiller étroitement les effets indésirables et ajuster la dose d'évérolimus au besoin (voir rubriques 4.2 et 4.4).</u>
Ciclosporine orale	[...]	
<u>Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)</u>	<u>ASC ↑ 2,5 fois</u> <u>Cmax ↑ 2,5 fois</u>	

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Certains médicaments peuvent affecter le mode d'action de [nom du produit] dans l'organisme. Il est très important d'informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

[...]

- Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Temsirolimus

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Agents inhibiteurs du métabolisme du CYP3A

[...]

Agents affectant la glycoprotéine P

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la mTOR et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) peut augmenter les taux sanguins d'inhibiteurs de la mTOR. Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de temsirolimus et de médicaments qui inhibent la glycoprotéine P. L'état clinique du patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Des ajustements posologiques du temsirolimus peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

Vaccins

[...]

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Agents inhibiteurs du métabolisme du CYP3A

[...]

Un traitement concomitant par inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem, le vérapamil, la clarithromycine, l'érythromycine, l'aprépitant, l'amiodarone) ne doit être administré qu'avec précaution chez les patients recevant des doses de temsirolimus de 25 mg et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25 mg.

Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)

Des cas d'augmentation des taux sanguins d'autres inhibiteurs de la mTOR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de cannabidiol. L'administration concomitante de cannabidiol et d'un autre inhibiteur de la mTOR administré par voie orale dans le cadre d'une étude sur des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la mTOR d'environ 2,5 fois pour la C_{max} et l'ASC, en raison de l'inhibition de l'efflux de la P-gp intestinale par le cannabidiol. Il a été démontré que le temsirolimus est un substrat de la P-gp in vitro. L'administration concomitante du cannabidiol avec le temsirolimus doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables et en ajustant la dose de temsirolimus au besoin (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament. Certains médicaments peuvent interférer avec la dégradation ou le métabolisme de [nom du produit] et, par conséquent, une adaptation posologique de [nom du produit] peut être nécessaire. En particulier, vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'une des substances actives suivantes:

[...]

- Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Sirolimus

Résumé des caractéristiques du produit

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traitement concomitant

Isozymes du cytochrome P450 et glycoprotéine P

L'administration concomitante de sirolimus et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la pompe d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) (tels que le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télithromycine ou la clarithromycine) peut augmenter les concentrations sanguines de sirolimus et n'est pas recommandée. ⚠

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (tels que la rifampine, la rifabutine) n'est pas recommandée.

Si l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total et l'état clinique du patient pendant leur administration concomitante avec le sirolimus et après leur arrêt. Des ajustements posologiques de sirolimus peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.5).

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Ciclosporine (substrat du CYP3A4)

[...]

Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)

Des cas d'augmentation des concentrations de sirolimus dans le sang ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de cannabidiol. L'administration concomitante de cannabidiol et d'un autre inhibiteur de la mTOR administré par voie orale dans le cadre d'une étude sur des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la mTOR d'environ 2,5 fois pour la C_{max} et l'ASC, en raison de l'inhibition de l'efflux de la P-gp intestinale par le cannabidiol. L'administration concomitante du cannabidiol avec le sirolimus doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Surveillez les concentrations sanguines de sirolimus et ajustez la dose si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent interférer avec l'action de [nom du produit] et, par conséquent, une adaptation posologique de [nom du produit] peut être nécessaire. En particulier, vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'une des substances actives suivantes:

[...]

- Le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

3. Elasomeran (vaccin à ARNm contre la COVID-19 - Spikevax) – Syndrome de fuite capillaire (EPITT n° 19743)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Poussées de syndrome de fuite capillaire

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Spikevax. Les professionnels de santé doivent être conscients des signes et symptômes du SFC pour reconnaître et traiter rapidement la maladie. Chez les personnes ayant des antécédents médicaux de SFC, la planification de la vaccination doit être réalisée en collaboration avec des experts médicaux appropriés.

Notice

2. Avertissements et précautions

Poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC)

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire [provoquant des fuites de liquide à partir des petits vaisseaux sanguins (capillaires), qui entraînent un gonflement rapide des bras et des jambes, une prise de poids soudaine, une sensation de faiblesse et une faible tension artérielle] ont été signalés à la suite de la vaccination avec Spikevax. Si vous avez déjà eu des épisodes de SFC, adressez-vous à un médecin avant de recevoir Spikevax.