



14 July 2022
EMA/PRAC/171784/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 7-10 maart 2022

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig van het document genaamd 'PRAC recommendations on signals' ('PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen') dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor aanpassing van de productinformatie alsook enkele algemene richtsnoeren over het omgaan met signalen bevat. Het document vindt u [hier](#) (alleen in het Engels).

Nieuwe tekst die aan de productinformatie dient te worden toegevoegd, is onderstreept. Huidige tekst die dient te worden geschrapt, is ~~doorgehaald~~.

1. Alemtuzumab – Vitiligo (EPITT-nr. 19737)

Samenvatting van de productkenmerken

4.8 Bijwerkingen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie 'soms': Vitiligo

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen:

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen)

- Plekken op de huid waar de kleur is verdwenen (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. Calcineurineremmers voor systemisch gebruik (ciclosporine; tacrolimus) en remmers van zoogdierdoelwit van rapamycine (mammalian target of rapamycin – mTOR) voor systemisch gebruik (everolimus; sirolimus; temsirolimus) – Geneesmiddeleninteractie met cannabidiol die leidt tot verhoogde serumspiegels en toxiciteit van calcineurineremmers en mTOR-remmers (EPITT-nr. 19614)

Tacrolimus

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

CYP3A4-remmers

[...]

CYP3A4-inductoren

[...]

P-glycoproteïne

Voorzichtigheid is geboden als tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-glycoproteïne remmen, aangezien een toename van de tacrolimusspiegels kan optreden. De volbloedspiegels van tacrolimus en de klinische toestand van de patiënt dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de dosis tacrolimus aan te passen (zie rubriek 4.5).

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddeleninteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (P-gp-remmer)</u>	<u>Er zijn meldingen geweest van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en cannabidiol. Dit kan het gevolg zijn van de remming van intestinale P-glycoproteïne, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus.</u>	<u>Tacrolimus en cannabidiol dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de dosis tacrolimus aan (zie rubriek 4.2 en 4.4).</u>

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[...]

In het bijzonder moet u uw arts op de hoogte stellen als u een van de volgende medicijnen gebruikt of kort geleden gebruikt heeft:

[...]

- Cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen)

Ciclosporine

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Interacties

Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van ciclosporine in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (zie rubriek 4.5).

De niertoxiciteit moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking (zie rubriek 4.5). De klinische toestand van de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de bloedspiegels van ciclosporine te controleren en de dosis ciclosporine aan te passen.

[...]

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelinteracties

[...]

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen

Alle remmers van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne kunnen de ciclosporinespiegels verhogen.

[...]

Cannabidiol (P-gp-remmer): Er zijn meldingen gedaan van verhoogde bloedspiegels van een andere calcineurineremmer tijdens gelijktijdig gebruik met cannabidiol. Deze interactie kan optreden als gevolg van de remming van intestinale P-glycoproteïne-efflux, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van de calcineurineremmer. Ciclosporine en cannabidiol dienen daarom met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Bij transplantatiepatiënten dienen de volbloeddalconcentraties van ciclosporine te worden gecontroleerd en moet de dosis ciclosporine indien nodig worden aangepast. Bij niet-transplantatiepatiënten dient controle van de bloedspiegels van ciclosporine, indien nodig met dosisaanpassing, te worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel in het bijzonder aan uw arts of apotheker of u een van de volgende geneesmiddelen inneemt voor of tijdens uw behandeling met [productnaam]:

[...]

- Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine (de werkzame stof in [productnaam]) in uw bloed kunnen verhogen of verlagen. Uw arts kan het gehalte aan ciclosporine in uw bloed controleren bij het starten of stoppen van een behandeling met andere geneesmiddelen.
 - Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine in uw bloed kunnen verhogen zijn onder meer: [...] Cannabidiol (onder andere gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Everolimus (Afinitor)

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug effluxpomp P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een matige CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van Afinitor kunnen worden overwogen op basis van de voorspelde AUC (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-/PgP-remmers leidt tot drastisch verhoogde plasmaconcentraties van everolimus (zie rubriek 4.5). Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om dosisaanbevelingen te doen in deze situatie. Daarom wordt gelijktijdige behandeling van Afinitor en sterke remmers niet aanbevolen.²

[...]

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[...]

Tabel 2 Effecten van andere werkzame stoffen op everolimus

Werkzame stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/Cmax Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
[...]		
<i>Matige CYP3A4-/PgP-remmers</i>		
[...]	[...]	[...]

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 oraal	AUC ↑2,7-voudig (bereik 1,5-4,7) Cmax ↑1,8-voudig (bereik 1,3-2,6)	Als gevolg van de intersubjectvariabiliteit zijn de aanbevolen dosisaanpassingen mogelijk niet optimaal bij alle personen. Daarom wordt nauwlettende controle op bijwerkingen aanbevolen (<u>zie rubriek 4.2 en 4.4</u>). [...]
<u>Cannabidiol (P-gp-remmer)</u>	<u>AUC ↑2,5-voudig</u> <u>Cmax ↑2,5-voudig</u>	

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[Productnaam] kan de manier waarop sommige geneesmiddelen werken beïnvloeden. Als u andere geneesmiddelen naast [productnaam] gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts de dosis van [productnaam] of van de andere geneesmiddelen aanpast. Gebruikt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met [productnaam] verhogen:

[...]

- Cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Everolimus (Votubia)

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug effluxpomp P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een matige CYP3A4-en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Controle van de dalconcentraties van everolimus en dosisaanpassingen van Votubia kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-/PgP-remmers leidt tot drastisch verhoogde bloedconcentraties van everolimus (zie rubriek 4.5). Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om dosisaanbevelingen te doen in deze situatie. Daarom wordt gelijktijdige behandeling van Votubia en sterke remmers niet aanbevolen.³

[...]

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[...]

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.

CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

[...]

Tabel 2 Effecten van andere werkzame stoffen op everolimus

Werkzame stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/Cmax Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
[...]		
<i>Matige CYP3A4-/PgP-remmers</i>		
[...]	[...]	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-remmers of PgP-remmers niet kan worden vermeden. [...]
Ciclosporine oraal	[...]	
<u>Cannabidiol (P-gp-remmer)</u>	<u>AUC ↑2,5-voudig</u> <u>Cmax ↑2,5-voudig</u>	

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[Productnaam] kan de manier waarop sommige geneesmiddelen werken beïnvloeden. Als u andere geneesmiddelen naast [productnaam] gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts de dosis van [productnaam] of van de andere geneesmiddelen aanpast. Gebruikt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met [productnaam] verhogen:

- Cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Everolimus (Certican)

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Interactie met sterke remmers of inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (PgP)

Gelijktijdige toediening met sterke remmers van CYP3A4-remmers en/of de multidrug effluxpomp P-glycoproteïne (PgP) (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, ritonavir) kan de bloedspiegels van everolimus verhogen en wordt niet aanbevolen, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

Gelijktijdige toediening met ~~en~~ sterke inductoren van CYP3A4 en/of PgP (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne) wordt niet aanbevolen, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

Indien gelijktijdige toediening van inductoren of remmers van CYP3A4 en/of PgP niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de volbloeddalconcentraties van everolimus en de klinische toestand van de patiënt te controleren terwijl deze tegelijkertijd met everolimus inductoren of remmers van CYP3A4 worden toegediend, en na stopzetting ervan. Dosisaanpassingen van everolimus kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[...]

Tabel 3 Effecten van andere werkzame stoffen op everolimus

Werkzame stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/Cmax Geometrische gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
[...]		
<i>Matige CYP3A4-/PgP-remmers</i>		
[...]	[...]	De volbloeddalconcentraties van everolimus dienen te worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-/PgP-remmers en na stopzetting ervan. [...] <u>Controleer nauwlettend op bijwerkingen en pas de dosis everolimus indien nodig aan (zie rubriek 4.2 en 4.4).</u>
Ciclosporine oraal	[...]	
<u>Cannabidiol (P-gp-remmer)</u>	<u>AUC ↑2,5-voudig</u> <u>Cmax ↑2,5-voudig</u>	

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft. Bepaalde geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de manier waarop [productnaam] in het lichaam werkt. Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

[...]

- Cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Temsirolimus

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Middelen die het CYP3A-metabolisme remmen

[...]

Middelen die P-glycoproteïne beïnvloeden

Gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers en remmers van P-glycoproteïne (P-gp) kan de bloedspiegels van mTOR-remmers verhogen. Voorzichtigheid is geboden als temsirolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-glycoproteïne remmen. De klinische toestand van de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van temsirolimus kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Vaccinaties

[...]

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Middelen die het CYP3A-metabolisme remmen

[...]

Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4-remmers (bijv. diltiazem, verapamil, claritromycine, erytromycine, aprepitant, amiodaron) dient alleen met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die 25 mg krijgen en dient te worden vermeden bij patiënten die temsirolimus-doses hoger dan 25 mg krijgen.

Cannabidiol (P-gp-remmer)

Er zijn meldingen gedaan van verhoogde bloedspiegels van andere mTOR-remmers tijdens gelijktijdig gebruik met cannabidiol. Gelijktijdige toediening van cannabidiol en een andere oraal toegediende mTOR-remmer in een onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde tot een toename van de blootstelling aan de mTOR-remmer met een factor van ongeveer 2,5 voor zowel C_{max} als AUC, als gevolg van de remming van intestinale P-gp-efflux door cannabidiol. In vitro is aangetoond dat temsirolimus een substraat is voor P-gp. Cannabidiol en temsirolimus dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd en de dosis temsirolimus indien nodig moet worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking aangaan met de afbraak of omzetting van [productnaam] en daarom kan een aanpassing van de dosis [productnaam] nodig zijn. In het bijzonder moet u uw arts of apotheker informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

[...]

- Cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Sirolimus

Samenvatting van de productkenmerken

- 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige behandeling

Cytochroom P450-isozymen en P-glycoproteïne

Gelijktijdige toediening van sirolimus en krachtige CYP3A4-remmers en/of de multidrug effluxpomp P-glycoproteïne (P-gp) (zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine of claritromycine) kan de bloedspiegels van sirolimus verhogen en wordt niet aanbevolen. ~~of~~

Gelijktijdige toediening met krachtige inductoren van CYP3A4-inductoren en/of P-gp (zoals rifampicine of rifabutine) wordt niet aanbevolen.

Indien gelijktijdige toediening van inductoren of remmers van CYP3A4 en/of P-gp niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de volbloeddalconcentraties van sirolimus en de klinische toestand van de patiënt te controleren terwijl deze tegelijkertijd met sirolimus worden toegediend, en na stopzetting ervan. Dosisaanpassingen van sirolimus kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

- 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[...]

Ciclosporine (CYP3A4-substraat)

[...]

Cannabidiol (P-gp-remmer)

Er zijn meldingen gedaan van verhoogde bloedspiegels van sirolimus bij gelijktijdig gebruik met cannabidiol. Gelijktijdige toediening van cannabidiol en een andere oraal toegediende mTOR-remmer in een onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde tot een toename van de blootstelling aan de mTOR-remmer met een factor van ongeveer 2,5 voor zowel C_{max} als AUC, als gevolg van de remming van intestinale P-gp-efflux door cannabidiol. Cannabidiol en sirolimus dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de bloedspiegels van sirolimus en pas de dosis indien nodig aan (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bijsluiter

- 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van [productnaam] beïnvloeden en daarom kan dosisaanpassing van [productnaam] noodzakelijk zijn. In het bijzonder moet u uw arts of apotheker informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

[...]

- Cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

3. Elasomeraan (COVID-19-mRNA-vaccin – Spikevax) – capillair leksyndroom (EPITT-nr. 19743)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exacerbatie van capillair leksyndroom

Enkele gevallen van exacerbatie van capillair leksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax. Zorgverleners moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

Bijsluiter

2 Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Erger worden van capillair leksyndroom (CLS) klachten

Na vaccinatie met Spikevax zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillair leksyndroom erger worden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder momenten met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat dit vaccin aan u wordt toegediend.