



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022  
EMA/PRAC/171781/2022 Corr<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Text nou în informațiile referitoare la produs – Extrase din recomandările PRAC privind semnalele

Adoptat în cadrul reuniunii PRAC din 7-10 martie 2022

Textul informațiilor referitoare la medicament din acest document este extras din documentul intitulat „Recomandările PRAC privind semnalele” care conține textul integral al recomandărilor PRAC pentru actualizarea informațiilor referitoare la medicament, precum și câteva indicații generale privind abordarea semnalelor. Se găsește [aici](#) (numai în limba engleză).

Textul nou adăugat la informațiile despre medicament este subliniat. Textul care trebuie eliminat este ~~țâiat~~.

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

#### Rezumatul caracteristicilor produsului

##### 4.8. Reacții adverse

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Vitiligo

#### Prospectul

##### 4. Reacții adverse posibile

Acestea sunt reacțiile adverse pe care le puteți manifesta:

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Zone de piele care și-au pierdut culoarea (vitiligo)

---

<sup>1</sup> 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. Inhibitori de calcineurină cu administrare sistemică (ciclosporină, tacrolimus) și inhibitori ai țintei rapamicinei la mamifere (mTOR) cu administrare sistemică (everolimus; sirolimus; temsirolimus) – Interacțiune medicamentoasă cu canabidiolul, care duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale inhibitorilor de calcineurină și ale inhibitorilor de mTOR și la toxicitate (EPITT nr. 19614)

### Tacrolimus

#### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Inhibitori ai CYP3A4*

[...]

##### *Inductori ai CYP3A4*

[...]

##### Glicoproteina P

Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a tacrolimusului cu medicamente care inhibă glicoproteina P, întrucât poate apărea o creștere a concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului. Concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizate. Poate fi necesară o ajustare a dozei de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
[...]	[...]	[...]
<u>Canabidiol (inhibitor de gp-P)</u>	<u>Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului în timpul utilizării concomitente a tacrolimusului cu canabidiol. Acest lucru poate fi determinat de inhibarea glicoproteinei P la nivel intestinal, ducând la biodisponibilitatea crescută a tacrolimusului.</u>	<u>Tacrolimusul și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizând cu atenție reacțiile adverse. Se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale tacrolimusului și se va ajusta doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).</u>

### Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați <denumirea medicamentului>

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

[...]

În special, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent medicamente care conțin substanțe active precum:

[...]

- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive);

## Ciclosporină

### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Interacțiuni

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea concomitentă a ciclosporinei cu medicamente care cresc sau scad substanțial concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei prin inhibarea sau inducerea CYP3A4 și/sau P-glicoproteinei (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea renală trebuie monitorizată când se începe administrarea concomitentă de ciclosporină cu substanțe active care cresc concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei sau cu substanțe care prezintă sinergie nefrotoxică (vezi pct. 4.5). Starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizată. Poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor sanguine de ciclosporină și ajustarea dozei de ciclosporină.

[...]

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

#### Interacțiuni medicamentoase

[...]

#### *Medicamente care cresc concentrația plasmatică a ciclosporinei*

Toți inhibitorii CYP3A4 și/sau ai glicoproteinei-P pot determina concentrații plasmatice mărite ale ciclosporinei.

[...]

Canabidiol (inhibitor de gp-P): Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale unui alt inhibitor de calcineurină, în timpul utilizării concomitente cu canabidiol. Această interacțiune poate apărea din cauza inhibării efluxului de glicoproteină P la nivel intestinal, ceea ce duce la o biodisponibilitate crescută a inhibitorului de calcineurină. Prin urmare, ciclosporina și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizându-se atent reacțiile adverse. La pacienții cu transplant, se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale ciclosporinei și se va ajusta doza de ciclosporină, dacă este necesar. La pacienții fără transplant, trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor sanguine de ciclosporină, cu ajustarea dozei, dacă este necesar ( vezi pct. 4.2 și 4.4).

## Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați <denumirea medicamentului>

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați

oricare dintre medicamentele de mai jos înainte sau în timpul tratamentului cu [denumirea medicamentului]:

[...]

- Medicamente care pot crește sau reduce concentrațiile de ciclosporină (substanța activă din [denumirea medicamentului]) din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate verifica concentrațiile de ciclosporină din sângele dumneavoastră când începeți sau întrerupeți tratamentul cu alte medicamente.
  - Medicamente care pot crește concentrațiile de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: [...] canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

## Everolimus (Afinitor)

### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Interacțiuni

Trebuie să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina-P (gpP). În cazul în care nu poate fi evitată administrarea concomitentă cu inhibitori sau inductori moderați ai CYP3A4 și/sau ai gpP, starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizată. Pot fi luate în considerare ajustări ale dozei de Afinitor pe baza ASC anticipate (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4/gpP conduce la concentrații plasmatice foarte crescute ale everolimusului (vezi pct. 4.5). În prezent, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozarea în această situație. Așadar, nu se recomandă tratamentul concomitent cu Afinitor și inhibitori puternici.<sup>2</sup>

[...]

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[...]

Tabelul 2 Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus

Substanță activă în funcție de interacțiune	Interacțiuni – Modificarea ASC/C <sub>max</sub> ale everolimusului Medie geometrică (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
[...]		
Inhibitori <i>moderați</i> ai CYP3A4/gpP		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporină cu administrare orală	ASC ↑ de 2,7 ori (interval 1,5-4,7)	Din cauza variabilității interindividuale, este posibil ca

<sup>2</sup> 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.

	$C_{max}$ ↑ de 1,8 ori (interval 1,3-2,6)	ajustările recomandate ale dozei să nu fie optime pentru toți subiecții, ca urmare, se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse ( <u>vezi pct. 4.2 și 4.4</u> ). [...]
<u>Canabidiol (inhibitor al gp-P)</u>	<u>ASC ↑ de 2,5 ori</u> <u><math>C_{max}</math> ↑ de 2,5 ori</u>	

## Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului >

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

[Denumirea medicamentului] poate influența modul de acțiune al altor medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu [denumirea medicamentului], este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de [denumirea medicamentului] sau doza celorlalte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele pot crește riscul de reacții adverse la administrarea de [denumirea medicamentului]:

[...]

- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

## Everolimus (Votubia)

### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Interacțiuni

Trebuie să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gp-P). În cazul în care nu poate fi evitată administrarea concomitentă cu inhibitori sau inductori moderați ai CYP3A4 și/sau ai gp-P, starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizată. Pot fi necesare monitorizări ale concentrațiilor sanguine minime de everolimus și ajustări ale dozei de Votubia (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4/gpP determină concentrații plasmatiche foarte crescute de everolimus (vezi pct. 4.5). În prezent, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozele în această situație. Ca urmare, nu se recomandă tratamentul concomitent cu Votubia și inhibitori puternici.<sup>3</sup>

[...]

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[...]

Inhibitori ai CYP3A4 și gp-P care cresc concentrațiile sanguine ale everolimusului

<sup>3</sup> 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.

[...]

Tabelul 2 Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus

Substanță activă în funcție de interacțiune	Interacțiuni – Modificarea ASC/C <sub>max</sub> ale everolimusului  Raportul mediei geometrice (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
[...]		
Inhibitori <i>moderați</i> ai CYP3A4/gp-P		
[...]	[...]	Se recomandă precauție când nu poate fi evitată administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4 sau inhibitori ai gp-P.  [...]
Ciclosporină cu administrare orală	[...]	
<u>Canabidiol (inhibitor de gp-P)</u>	ASC ↑ de 2,5 ori  C <sub>max</sub> ↑ de 2,5 ori	

## Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului >

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

[Denumirea medicamentului] poate influența modul de acțiune al altor medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu [denumirea medicamentului], este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de [denumirea medicamentului] sau doza celorlalte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse la administrarea de [denumirea medicamentului]:

- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

## Everolimus (Certican)

### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Interacțiunea cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 și/sau ai glicoproteinei P (gp-P)

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai ~~inhibitorilor~~ CYP3A4 și/sau pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gp-P) (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, ritonavir) poate crește concentrațiile sanguine de everolimus și nu se recomandă, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu și inductori puternici ai CYP3A4 și/sau ai gp-P (de exemplu, rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină), cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile.

Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P, se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine minime ale everolimusului și a stării clinice a pacientului, în timp ce aceștia inductori sau inhibitori ai CYP3A4 se administrează concomitent cu everolimus și după întreruperea terapiei concomitente. Poate fi necesară ajustarea dozei de everolimus (vezi pct. 4.5).

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[...]

Tabelul 3 Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus

Substanță activă în funcție de interacțiune	Interacțiuni – Modificarea ASC/C <sub>max</sub> ale everolimusului Raportul mediei geometrice (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
[...]		
Inhibitori <i>moderați</i> ai CYP3A4/gp-P		
[...]	[...]	Concentrațiile sanguine minime ale everolimusului trebuie monitorizate ori de câte ori se administrează concomitent inhibitori ai CYP3A4/gp-P, precum și după întreruperea utilizării acestora.  [...] <u>Se monitorizează atent pentru detectarea reacțiilor adverse și se ajustează doza de everolimus, după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).</u>
Ciclosporină cu administrare orală	[...]	
<u>Canabidiol (inhibitor de gp-P)</u>	<u>ASC ↑ de 2,5 ori</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ de 2,5 ori</u>	

## Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea produsului>

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală. Anumite medicamente pot influența modul în care [denumirea medicamentului] acționează în organism. Este foarte important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

[...]

- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

## Temsirolimus

### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamente inhibitoare ale metabolizării prin intermediul CYP3A

[...]

Substanțe active care influențează glicoproteina P

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P) poate crește concentrațiile sanguine ale inhibitorilor mTOR. Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă de temsirolimus cu medicamente care inhibă glicoproteina P. Starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizată. Pot fi necesare ajustări ale dozei de temsirolimus (vezi pct. 4.5).

Vaccinări

[...]

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care inhibă metabolizarea prin intermediul CYP3A

[...]

Tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, diltiazem, verapamil, claritromicină, eritromicină, aprepitant, amiodaronă) trebuie utilizat numai cu precauție la pacienții cărora li se administrează doza de temsirolimus 25 mg și trebuie evitat la pacienții cărora li se administrează doze de temsirolimus mai mari de 25 mg.

Canabidiol (inhibitor al gp-P)

Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale altor inhibitori ai mTOR în timpul utilizării concomitente cu canabidiol. Administrarea concomitentă de canabidiol cu un alt inhibitor al mTOR administrat pe cale orală în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși a dus la o creștere a expunerii la inhibitorul mTOR de aproximativ 2,5 ori atât pentru  $C_{max}$ , cât și pentru ASC, din cauza inhibării efluxului de gp-P la nivel intestinal de către canabidiol. S-a demonstrat că temsirolimus este un substrat pentru gp-P *in vitro*. Canabidiolul trebuie administrat concomitent cu temsirolimus cu precauție, monitorizând atent reacțiile adverse și ajustând doza de temsirolimus, după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului >

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Unele medicamente pot influența descompunerea sau metabolizarea [denumirea medicamentului] și, de aceea, poate fi necesară ajustarea dozei de [denumirea medicamentului]. În mod special, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

[...]

- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).



## Sirolimus

### Rezumatul caracteristicilor produsului

- 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratament concomitent

#### Izoenzimele citocromului P450 și glicoproteina P

Administrarea concomitentă de sirolimus cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gp-P) (cum sunt ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicină sau claritromicină) poate crește concentrațiile sanguine ale sirolimusului și nu este recomandată. sau

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 și/sau ai gp-P (de exemplu rifampicină, rifabutină).

În cazul în care nu se poate evita administrarea concomitentă cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P, se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine minime ale sirolimusului și a stării clinice a pacientului în timpul administrării concomitente cu sirolimus și după întreruperea terapiei concomitente. Pot fi necesare ajustări ale dozei de sirolimus (vezi pct. 4.5).

- 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[...]

Ciclosporina (substrat al CYP3A4)

[...]

#### Canabidiol (inhibitor de gp-P)

Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale sirolimusului în timpul utilizării concomitente cu canabidiol. Administrarea concomitentă de canabidiol cu un alt inhibitor al mTOR administrat pe cale orală în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși a dus la o creștere a expunerii la inhibitorul mTOR de aproximativ 2,5 ori, atât pentru  $C_{max}$ , cât și pentru ASC, din cauza inhibării efluxului de gp-P la nivel intestinal de către canabidiol. Canabidiolul trebuie administrat concomitent cu sirolimus, cu precauție, monitorizându-se atent reacțiile adverse. Se monitorizează concentrațiile sanguine ale sirolimusului și se ajustează doza, după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Prospectul

- 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului>

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot influența acțiunea [denumirea medicamentului] și, prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de [denumirea medicamentului]. În mod special, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

[...]

- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

### **3. Elastomeran (vaccin ARNm COVID-19 – Spikevax) – Sindrom de permeabilitate capilară (EPITT nr. 19743)**

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

##### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

###### Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax. Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

#### **Prospectul**

##### 2. Atenționări și precauții

###### Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC)

După vaccinarea cu Spikevax au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară [care provoacă scurgeri de lichid din vasele de sânge mici (capilare), ducând la umflarea rapidă a brațelor și picioarelor, creștere bruscă în greutate și senzație de leșin, tensiune arterială mică]. Dacă ați avut anterior episoade de sindrom de permeabilitate capilară, discutați cu medicul înainte de a vi se administra Spikevax.