



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022  
EMA/PRAC/171780/2022 Corr<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nové znenie informácií o lieku – výňatky z odporúčaní výboru PRAC týkajúcich sa signálov

Prijaté na zasadnutí výboru PRAC v dňoch 7. až 10. marca 2022

Znenie informácií o lieku v tomto dokumente je vyňaté z dokumentu s názvom Odporúčania výboru PRAC týkajúce sa signálov, ktorý obsahuje celý text odporúčaní výboru PRAC na aktualizáciu informácií o lieku, ako aj určité všeobecné usmernenie k spracovaniu signálov. Môžete ich nájsť [tu](#) (len v angličtine).

Nový text, ktorý bude pridaný do informácií o lieku, je podčiarknutý. Súčasný text, ktorý bude vypustený, je ~~prečiarknutý~~.

### 1. Alemtuzumab – vitiligo (EPITT č. 19737)

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### 4.8. Nežiaduce účinky

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Frekvencia „menej časté“: vitiligo

#### Písomná informácia pre používateľa

##### 4. Možné vedľajšie účinky

Môžu sa u vás vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- škvrny na koži, ktoré stratili farbu (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. Inhibítory kalcineurínu na systémové použitie (cyklosporín, takrolimus) a inhibítory cieľového miesta rapamycínu u cicavcov (mTOR) na systémové použitie (everolimus, sirolimus, temsirolimus) – lieková interakcia s kanabidiolom vedúca k zvýšeným sérovým koncentráciám a toxicite inhibítorov kalcineurínu a inhibítorov mTOR (EPITT č. 19614)

### Takrolimus

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### *Inhibítory CYP3A4*

[...]

#### *Induktory CYP3A4*

[...]

#### *P-glykoproteín*

Pri súbežnom podávaní takrolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie takrolimu. Koncentráciu takrolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky takrolimu (pozri časť 4.5).

- 4.5. Liekové a iné interakcie

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok liekovej interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
[...]	[...]	[...]
<u>Kanabidiol (inhibítor P-gp)</u>	<u>Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.</u>	<u>Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).</u>

#### **Písomná informácia pre používateľa**

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

[...]

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali lieky s liečivami, ako napríklad:

[...]

- Kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov)

## Cyklosporín

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Interakcie

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pri začatí liečby cyklosporínom spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s látkami, ktoré vykazujú nefrotoxickú synergiu, je potrebné sledovať renálnu toxicitu (pozri časť 4.5). Klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebné monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a úprava dávky cyklosporínu.

[...]

- 4.5. Liekové a iné interakcie

#### Liekové interakcie

[...]

#### *Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu*

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P môžu viesť k zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu.

[...]

Kanabidiol (inhibítora P-gp): Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie iného inhibítora kalcineurínu v krvi. Táto interakcia sa môže vyskytnúť v dôsledku inhibície efluxu črevným glykoproteínom P, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti inhibítora kalcineurínu. Cyklosporín a kanabidiol sa preto majú podávať súbežne s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo sledovať vedľajšie účinky. U príjemcov transplantátu monitorujte minimálne koncentrácie cyklosporínu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku cyklosporínu. U pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu je potrebné zväziť monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a v prípade potreby úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Písomná informácia pre používateľa

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov pred liečbou alebo počas liečby [názov lieku]:

[...]

- Lieky, ktoré môžu zvýšiť alebo znížiť hladinu cyklosporínu (liečivo [názov lieku]) v krvi. Váš lekár môže kontrolovať hladinu cyklosporínu v krvi na začiatku alebo konci liečby inými liekmi.
  - K liekom, ktoré môžu zvýšiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: [...] kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

## Everolimus (Afinitor)

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Interakcie

Súbežnému podávaniu s inhibítormi a induktormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv glykoproteínu P (PgP) je potrebné sa vyhnúť. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu stredne silného inhibítora alebo induktora CYP3A4 a/alebo PgP, klinický stav pacienta sa má pozorne sledovať. Na základe predpokladanej AUC sa môže zväziť úprava dávky Afinitoru (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba silnými inibítormi CYP3A4/PgP má za následok dramaticky zvýšené plazmatické koncentrácie everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporučiť dávkovanie v tejto situácii. Preto sa súbežná liečba Afinitorom a silnými inhibítormi neodporúča.<sup>2</sup>

[...]

- 4.5. Liekové a iné interakcie

[...]

Tabuľka 2 Účinky iných liečiv na everolimus

Liečivo podľa interakcie	Interakcia – zmena AUC/C <sub>max</sub> everolimu  Priemerný geometrický pomer (pozorované rozmedzie)	Odporúčania pre súbežné podávanie
[...]	[...]	[...]
<i>Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	[...]
Cyklosporín perorálne	AUC ↑2,7-násobné (rozmedzie 1,5 – 4,7)  C <sub>max</sub> ↑1,8-násobné (rozmedzie 1,3 – 2,6)	Vzhľadom na variabilitu medzi jednotlivcami nemusí byť odporúčaná úprava dávky optimálna pre všetkých jednotlivcov, preto sa odporúča dôkladné sledovanie vedľajších účinkov ( <u>pozri časti 4.2 a 4.4</u> ).
<u>Kanabidiol (inhibítor PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-násobné</u>  <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5-násobné</u>	[...]

<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.

## Písomná informácia pre používateľa

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

[Názov lieku] môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Ak užívate súčasne s [názov lieku] aj iné lieky, lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie [názov lieku] alebo iných liekov. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce liečivá môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov pri [názov lieku]:

[...]

- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

## Everolimus (Votubia)

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Interakcie

Súbežnému podávaniu s inhibítormi a induktormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv glykoproteínu P (PgP) je potrebné sa vyhnúť. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu stredne silného inhibítora alebo induktora CYP3A4 a/alebo PgP, klinický stav pacienta sa má pozorne sledovať. Môže byť potrebné monitorovanie minimálnych koncentrácií everolimu a úprava dávky Votubie (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba silnými inhibítormi CYP3A4/PgP má za následok dramaticky zvýšené plazmatické koncentrácie everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporučiť dávkovanie v tejto situácii. Preto sa súbežná liečba Votubiou a silnými inhibítormi neodporúča.<sup>3</sup>

[...]

- 4.5. Liekové a iné interakcie

[...]

Inhibítory CYP3A4 a PgP zvyšujúce koncentrácie everolimu

[...]

Tabuľka 2 Účinky iných liečiv na everolimus

Liečivo podľa interakcie	Interakcia – zmena AUC/Cmax everolimu Priemerný geometrický pomer (pozorované rozmedzie)	Odporúčania pre súbežné podávanie
[...]		

<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.

Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	Postupujte opatrne, keď sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 alebo inhibítormi PgP. [...]
Cyklosporín perorálne	[...]	
<u>Kanabidiol (inhibítory PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-násobné</u> <u>Cmax ↑ 2,5-násobné</u>	

### Písomná informácia pre používateľa

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

[Názov lieku] môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Ak užívate súbežne s [názov lieku] aj iné lieky, lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie [názov lieku] alebo iných liekov. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce liečivá môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov pri [názov lieku]:

- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

## Everolimus (Certican)

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Interakcia so silnými inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P (PgP)

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4-inhibítormi a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv glykoproteínu P (PgP) (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, ritonavir) môže zvýšiť koncentráciu everolimu v krvi a neodporúča sa, pokiaľ prínos neprevyšuje riziko.

Súbežné podávanie so a silnými induktormi CYP3A4 a/alebo PgP (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín) sa neodporúča, pokiaľ prínos neprevyšuje riziko.

Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu induktorov alebo inhibítory CYP3A4 a/alebo PgP, odporúča sa monitorovať minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta počas ich induktory alebo inhibítory CYP3A4-súbežného podávania s everolimom a po ich vysadení. Môže byť potrebná úprava dávky everolimu (pozri časť 4.5).

- 4.5. Liekové a iné interakcie

[...]

Tabuľka 3 Účinky iných liečiv na everolimus

Liečivo podľa interakcie	Interakcia – zmena AUC/Cmax everolimu	Odporúčania pre súbežné podávanie

	Priemerný geometrický pomer (pozorované rozmedzie)	
[...]		
Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	Pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4/PgP a po ich vysadení je potrebné monitorovať minimálne koncentrácie everolimu v plnej krvi.  [...] <u>Pozorne sledujte vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku everolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).</u>
Cyklosporín perorálne	[...]	
<u>Kanabidiol (inhibítor Pgp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-násobné</u> <u>Cmax ↑ 2,5-násobné</u>	

### Písomná informácia pre používateľa

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým [názov lieku] v tele účinkuje. Je veľmi dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak užívate niektorý z týchto liekov:

[...]

- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

### Temsirolimus

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Látky inhibujúce metabolizmus CYP3A

[...]

Látky ovplyvňujúce P-glykoproteín

Súbežné podávanie inhibítorov mTOR s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp) môže zvýšiť koncentrácie inhibítorov mTOR v krvi. Pri súbežnom podávaní temsirolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne. Klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky temsirolimu (pozri časť 4. 5).

Očkovanie

[...]

- 4.5. Liekové a iné interakcie

Látky inhibujúce metabolizmus CYP3A

[...]

Súbežná liečba miernymi inhibítormi CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, klaritromycín, erytromycín, aprepitant, amiodarón) sa má podávať jedine s potrebnou opatrnosťou u pacientov dostávajúcich 25 mg a má sa jej vyhýbať u pacientov dostávajúcich dávky temsirolimu vyššie než 25 mg.

Kanabidiol (inhibítor Pgp)

Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie iných inhibítorov mTOR v krvi. Súbežné podávanie kanabidiolu s iným perorálne podávaným inhibítorom mTOR v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi viedlo k zvýšeniu expozície inhibítora mTOR približne 2,5-násobne pre C<sub>max</sub> aj AUC v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp kanabidiolom. Bolo preukázané, že temsirolimus je substrát pre P-gp *in vitro*. Kanabidiol a temsirolimus sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky a podľa potreby upraviť dávku temsirolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).

### **Písomná informácia pre používateľa**

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu vplyvať na rozloženie alebo metabolizmus [názov lieku], a preto môže byť nutná úprava dávky [názov lieku]. Predovšetkým informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

[...]

- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

## **Sirolimus**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

- 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežná terapia

Izoenzýmy cytochrómu P450 a P-glykoproteín

Súčasné podanie sirolimu so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv P-glykoproteínu (P-gp) (napr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycín alebo klaritromycín) môže zvýšiť koncentrácie sirolimu v krvi a neodporúča sa. alebo

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4 a/alebo P-gp (ako je rifampín, rifabutín) sa neodporúča.



Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu induktorov alebo inhibítorov CYP3A4 a/alebo P-gp, odporúča sa sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta počas ich súčasného podávania so sirolimom a po ich vysadení. Môže byť potrebná úprava dávky sirolimu (pozri časť 4. 5).

- 4.5. Liekové a iné interakcie

[...]

Cyklosporín (substrát CYP3A4)

[...]

Kanabidiol (inhibítor P-gp)

Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie sirolimu v krvi. Súbežné podávanie kanabidiolu s iným perorálne podávaným inhibítorom mTOR v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi viedlo k zvýšeniu expozície inhibítora mTOR približne 2,5-násobne pre C<sub>max</sub> aj AUC v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp kanabidiolom. Kanabidiol a sirolimus sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Sledujte koncentráciu sirolimu v krvi a podľa potreby upravte dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### **Písomná informácia pre používateľa**

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Iné lieky a [názov lieku]

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok [názov lieku], preto môže byť potrebná úprava dávky [názov lieku]. Predovšetkým informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

[...]

- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

### **3. Elasmoran (mRNA očkovačacia látka proti COVID-19 – Spikevax) – syndróm kapilárneho presakovania (EPITT č. 19743)**

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

##### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Vzplanutia syndrómu kapilárneho presakovania

Počas prvých dní po očkovaní očkovacou látkou Spikevax bolo hlásených niekoľko prípadov vzplanutia syndrómu kapilárneho presakovania (CLS). Zdravotnícki pracovníci majú poznať prejavy a príznaky syndrómu CLS, aby tento stav ihneď rozpoznali a liečili. U osôb s ochorením CLS v anamnéze je potrebné očkovanie plánovať v spolupráci s príslušnými lekáarskymi odborníkmi.

## **Písomná informácia pre používateľa**

### 2. Upozornenia a opatrenia

#### Vzplanutia syndrómu kapilárneho presakovania (CLS)

Po očkovaní očkovacou látkou Spikevax bolo hlásených niekoľko prípadov vzplanutia syndrómu kapilárneho presakovania (spôsobujúceho vytekanie tekutiny z malých krvných ciev (kapilár), čo viedlo k rýchlemu opuchu rúk a nôh, náhlemu zvýšeniu hmotnosti a pocitu na omdlenie, nízkemu krvnému tlaku). Ak sa ste už v minulosti mali príhody ochorenia CLS, poraďte sa s lekárom predtým, ako vám bude podaná očkovacia látka Spikevax.