



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171779/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo besedilo informacij o zdravilu – izvlečki iz priporočil odbora PRAC o signalih

Sprejeto na seji odbora PRAC med 7. in 10. marcem 2022

Besedilo informacij o zdravilu v tem dokumentu izvira iz dokumenta z naslovom „Priporočila odbora PRAC o signalih“, ki vsebuje celotno besedilo priporočil odbora PRAC za posodobitev informacij o zdravilu in nekatere splošne napotke za obdelavo signalov. Dokument je na voljo [tukaj](#) (samo v angleščini).

Novo besedilo, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu, je podčrtano. Trenutno besedilo, ki ga je treba izbrisati, je ~~prečrtano~~.

1. Alemtuzumab – vitiligo (št. EPITT 19737)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.8. Neželeni učinki

Bolezni kože in podkožja

Pogostnost „občasni“: vitiligo

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- lise na koži, kjer je prišlo do izgube pigmenta (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. Zaviralci kalcinevrina za sistemsko uporabo (ciklosporin, takrolimus) in zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR) za sistemsko uporabo (everolimus, sirolimus, temsirolimus) – medsebojno delovanje s kanabidiolom, ki privede do povišane ravni zaviralcev kalcinevrina in zaviralcev mTOR v serumu in toksičnosti (št. EPITT 19614)

Takrolimus

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaviralci CYP3A4

[...]

Induktorji CYP3A4

[...]

P-glikoprotein

Pri sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, je potrebna previdnost, saj lahko pride do zvišanja koncentracij takrolimusa. Skrbno je treba spremljati koncentracijo takrolimusa v polni krvi in bolnikovo klinično stanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek takrolimusa (glejte poglavje 4.5).

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
[...]	[...]	[...]
<u>Kanabidiol (zaviralec P-gp)</u>	<u>Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola so poročali o zvišanih ravneh takrolimusa v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke uporabnosti takrolimusa.</u>	<u>Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola je potrebna previdnost; bolnika je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Treba je spremljati najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</u>

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

[...]

Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, ki vsebujejo učinkovine, kot so:

[...]

- kanabidiol (ki se med drugim uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov)

Ciklosporin

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Interakcije

Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju ciklosporina in zdravil, ki bistveno zvišajo ali znižajo koncentracijo ciklosporina v plazmi, ker zavirajo ali inducirajo CYP3A4 in/ali P-glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

Toksično delovanje na ledvice je treba spremljati na začetku uporabe ciklosporina skupaj z učinkovinami, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina, ali s snovmi s sinergističnim toksičnim delovanjem na ledvice (glejte poglavje 4.5). Skrbno je treba spremljati bolnikovo klinično sliko. Morda bo treba spremljati koncentracije ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek ciklosporina.

[...]

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z zdravili

[...]

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina

Vsi zaviralci CYP3A4 in/ali P-glikoproteina lahko povzročajo zvišano koncentracijo ciklosporina.

[...]

Kanabidiol (zaviralec P-gp): Pri sočasni uporabi s kanabidiolom so poročali o zvišanih ravneh drugega zaviralca kalcinevrina v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke uporabnosti kalcinevrina. Pri sočasnem jemanju ciklosporina in kanabidiola je zato potrebna previdnost in skrbno spremljanje bolnika glede neželenih učinkov. Pri prejemnikih presadka spremljajte najnižje koncentracije ciklosporina v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek ciklosporina. Pri bolnikih brez presadka je treba razmisliti o spremljanju koncentracije ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če pred začetkom ali v času jemanja zdravila [ime zdravila] jemljete katero od naslednjih zdravil:

[...]

- zdravila, ki lahko zvišujejo ali znižujejo koncentracijo ciklosporina (učinkovine v zdravilu [ime zdravila]) v krvi. Zdravnik bo verjetno preveril koncentracijo ciklosporina v vaši krvi, kadar vam bo uvedel ali ukinitel katero od drugih zdravil.
 - Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo ciklosporina v krvi: [...] kanabidiol (med drugim se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

Everolimus (Afinitor)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Interakcije

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin prenašalca več zdravilnih učinkovin iz celice P-glikoproteina (PgP). Če se sočasni uporabi zmernega zaviralca ali induktorja CYP3A4 in/ali P-glikoproteina ni mogoče izogniti, je treba skrbno spremljati bolnikovo klinično sliko. Razmisliti je treba o prilagajanju odmerka zdravila Afinitor glede na predvideno AUC (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4/PgP povzroča izrazito zvišanje koncentracije everolimusa (glejte poglavje 4.5). Zaenkrat ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje v takem primeru, zato sočasna uporaba zdravila Afinitor in močnih zaviralcev ni priporočena.²

[...]

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[...]

Preglednica 2 Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovine glede na vrsto interakcije	Interakcija – sprememba razmerja AUC/C _{max} everolimusa razmerje geometričnih sredin (obseg dejanskih razmerij)	Priporočila pri sočasnem odmerjanju
[...]		
<i>Zmerni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina</i>		
[...]	[...]	[...]
peroralni ciklosporin	AUC ↑2,7-krat (od 1,5 do 4,7) C _{max} ↑1,8-krat (od 1,3 do 2,6)	Zaradi razlik med posamezniki priporočeni odmerki morda ne bodo najbolj ustrezni pri vseh, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). [...]
<u>kanabidiol (zaviralec P-glikoproteina)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-krat</u> <u>C_{max} ↑ 2,5-krat</u>	

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.

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Zdravilo [ime zdravila] lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Če jemljete druga zdravila sočasno z zdravilom [ime zdravila], vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerke zdravila [ime zdravila] ali drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke ob uporabi zdravila [ime zdravila]:

[...]

- kanabidiol (med drugim se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

Everolimus (Votubia)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Interakcije

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 in/ali prenašalca več učinkovin iz celic P-glikoproteina (PgP). Če se sočasni uporabi zmernega zaviralca ali induktorja CYP3A4 in/ali P-glikoproteina ne da izogniti, je treba skrbno spremljati bolnikovo klinično sliko. Morda bo treba spremljati najnižje koncentracije everolimusa in prilagoditi odmerke zdravila Votubia (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4/PgP povzroča izrazito zvišanje koncentracije everolimusa (glejte poglavje 4.5). Zaenkrat ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje v takem primeru, zato sočasna uporaba zdravila Votubia in močnih zaviralcev ni priporočena.³

[...]

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[...]

Zaviralci CYP3A4 in P-glikoproteina, ki zvišujejo koncentracijo everolimusa

[...]

Preglednica 2 Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovine glede na vrsto interakcije	Interakcija – sprememba razmerja AUC/C _{max} everolimusa razmerje geometričnih sredin (obseg dejanskih razmerij)	Priporočila pri sočasnem odmerjanju
[...]		
<i>Zmerni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina</i>		

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.

[...]	[...]	Če se uporabi zdravila Votubia v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali P-glikoproteina ne da izogniti, je potrebna previdnost. [...]
peroralni ciklosporin	[...]	
<u>kanabidiol (zaviralec P-glikoproteina)</u>	AUC ↑ 2,5-krat C _{max} ↑ 2,5-krat	

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Zdravilo [ime zdravila] lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Če jemljete druga zdravila sočasno z zdravilom [ime zdravila], vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerke zdravila [ime zdravila] ali drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke ob uporabi zdravila [ime zdravila]:

- kanabidiol (med drugim se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

Everolimus (Certican)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Medsebojno delovanje z močnimi zaviralci ali induktorji CYP3A4 in/ali P-glikoproteina (PgP)

Sočasna uporaba z močnimi inhibitorji CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin P-glikoproteina (npr. ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, ritonavirjem) lahko zviša ravni everolimusa v krvi in ni priporočljiva, razen če korist odtehta tveganje.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali PgP (npr. rifampicinom, rifabutinom, karbamazepinom, fenitoinom) ni priporočljiva, razen če korist odtehta tveganje.

Če se sočasni uporabi induktorjev ali inhibitorjev CYP3A4 in/ali PgP ni mogoče izogniti, je priporočljivo spremljanje najnižjih koncentracij everolimusa v celotni polni krvi in klinične slike bolnika kadar induktorje ali zaviralce CYP3A4 v obdobju njihove sočasne uporabe z everolimusom in po njihovi ukinitvi. Morda bo treba prilagoditi odmerke everolimusa (glejte poglavje 4.5).

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[...]

Preglednica 3 Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovine glede na vrsto interakcije	Interakcija – sprememba geom. povpr. razmerja AUC/C _{max} everolimusa (okvir izmerjenih vrednosti)	Priporočila glede sočasne uporabe

[...]		
Zmerni zaviralci CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	Najnižje koncentracije everolimusa v polni krvi je treba spremljati v času sočasne uporabe zaviralcev CYP3A4/PgP in po prekinitvi njihove uporabe. [...] <u>Pozorno spremljajte bolnika glede neželenih učinkov in po potrebi prilagodite odmerke everolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</u>
ciklosporin peroralno	[...]	
kanabidiol (zaviralec PgP)	AUC ↑ 2,5-krat <u>C_{max} ↑ 2,5-krat</u>	

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila [ime zdravila] v telesu. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

[...]

- kanabidiol (med drugim se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

Temsirolimus

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila, ki zavirajo presnovo preko CYP3A

[...]

Zdravila, ki vplivajo na P-glikoprotein

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR in zaviralcev P-glikoproteina (P-gp) lahko zviša ravni zaviralcev mTOR v krvi. Pri sočasni uporabi temsirolimusa z zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, je potrebna previdnost. Skrbno je treba spremljati bolnikovo klinično sliko. Morda bo treba prilagoditi odmerek temsirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Cepljenja

[...]

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki zavirajo presnovo preko CYP3A

[...]

Pri sočasnem zdravljenju z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, klaritromicin, eritromicin, aprepitant, amiodaron) je pri bolnikih, ki prejemajo po 25 mg, nujno potrebna previdnost, bolniki, ki prejemajo odmerke temsirolimusa, večje od 25 mg, pa naj teh zdravil ne jemljejo.

Kanabidiol (zaviralec P-gp)

Pri sočasni uporabi s kanabidiolom so poročali o zvišanih ravneh drugih zaviralcev mTOR v krvi. Sočasna uporaba kanabidiola in drugega peroralnega zaviralca mTOR v študiji pri zdravih prostovoljcih je povzročila približno 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti zaviralcu mTOR, izmerjeno s C_{max} in AUC, ker kanabidiol zavira črevesno izločanje s pomočjo P-gp. Pokazalo se je, da je temsirolimus substrat za P-gp *in vitro*. Pri sočasni uporabi kanabidiola in temsirolimusa je potrebna previdnost, pozorno spremljanje bolnika glede neželenih učinkov in po potrebi prilagoditev odmerka temsirolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na razgradnjo ali presnovo zdravila [ime zdravila], zato bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila [ime zdravila]. Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

[...]

- kanabidiol (med drugim se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

Sirolimus

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasno zdravljenje

Izoencimi citokroma P450 in P-glikoprotein

Sočasno zdravljenje s sirolimusom in močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin P-glikoproteina (P-gp) (na primer ketokonazolom, vorikonazolom, itrakonazolom, telitromicinom ali klaritromicinom) lahko zviša ravni sirolimusa v krvi in ni priporočljivo, a#

Sočasno zdravljenje z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp (na primer rifampicinom, rifabutinom) ni priporočljivo.

Če se sočasnemu zdravljenju z induktorji ali zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp ni mogoče izogniti, je priporočljivo spremljati najnižje koncentracije sirolimusa v polni krvi in klinično sliko bolnika med njihovo sočasno uporabo s sirolimusom in po njihovi ukinitvi. Morda bo treba prilagoditi odmere sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

- 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[...]

Ciklosporin (substrat za CYP3A4)

[...]

Kanabidiol (zaviralec P-gp)

Pri sočasnem zdravljenju s kanabidiolom so poročali o zvišanih ravneh sirolimusa v krvi. Sočasna uporaba kanabidiola in drugega peroralnega zaviralca mTOR v študiji pri zdravih prostovoljcih je povzročila približno 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti zaviralcu mTOR, izmerjeno s C_{max} in AUC, ker kanabidiol zavira črevesno izločanje s pomočjo P-gp. Pri sočasnem dajanju kanabidiola in sirolimusa je potrebna previdnost in skrbno spremljanje bolnika glede neželenih učinkov. Spremljajte ravni sirolimusa v krvi in po potrebi prilagajajte njegov odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila [ime zdravila], zato bo pri vas morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila [ime zdravila]. Opozorite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katerokoli drugo zdravilo, še posebno pa:

[...]

- kanabidiol (med drugim se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

3. Elasomeran (mRNK cepivo proti COVID-19 – Spikevax) – sindrom kapilarne prepuščanja (št. EPITT 19743)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izbruhi sindroma kapilarne prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom Spikevax so poročali o nekaj primerih izbruha sindroma kapilarne prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome). Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome CLS, da se bolezen takoj prepozna in začne zdraviti. Pri posameznikih z anamnezo CLS je treba cepljenje načrtovati v sodelovanju z ustreznimi zdravniki specialisti.

Navodilo za uporabo

2. Opozorila in previdnostni ukrepi

Izbruhi sindroma kapilarne prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome)

Po cepljenju s cepivom Spikevax so poročali o nekaj primerih izbruhov sindroma kapilarnega prepuščanja (ki povzroča uhajanje tekočine iz majhnih krvnih žil (kapilar), kar povzroči hitro otekanje rok in nog, nenadno povečanje telesne mase in občutek omedlevice, nizek krvni tlak). Če ste že imeli epizode CLS, se pred cepljenjem s cepivom Spikevax posvetujte z zdravnikom.