



14 July 2022
EMA/PRAC/173611/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale

Usvojeno na sjednici PRAC-a održanoj 7. – 10. ožujka 2022.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva „Preporuke PRAC-a vezane uz signale” koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku kao i opću smjernicu o upravljanju signalima. Dokument je dostupan [ovdje](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Trenutni tekst kojeg treba obrisati je ~~precrtan~~.

1. Alemtuzumab – vitiligo (EPITT br. 19737)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.8. Nuspojave

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost „manje često”: vitiligo

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Nuspojave koje se mogu javiti su sljedeće:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- Gubitak boje na nekim dijelovima kože (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. Inhibitori kalcineurina za sistemsku primjenu (ciklosporin; takrolimus) i inhibitori ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca (mTOR) za sistemsku primjenu (everolimus; sirolimus; temsirolimus) – interakcija s kanabidiolom koja dovodi do povećanih razina inhibitora kalcineurina i mTOR inhibitora u serumu i toksičnosti (EPITT br. 19614)

Takrolimus

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Inhibitori CYP3A4

[...]

Induktori CYP3A4

[...]

P-glikoprotein

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni takrolimusa s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein jer se mogu pojaviti povećane razine takrolimusa. Potrebno je pažljivo pratiti razine takrolimusa u punoj krvi i kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

- 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
[...]	[...]	[...]
<u>Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)</u>	<u>Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti takrolimusa.</u>	<u>Potreban je oprez kod istodobne primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).</u>

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

[...]

Obavezno obavijestite liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali lijekove s djelatnim tvarima kao što su:

[...]

- Kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja)

Ciklosporin

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Interakcije

Potreban je oprez kod istodobne primjene ciklosporina i lijekova koji značajno povećavaju ili snižavaju koncentracije ciklosporina u plazmi, kroz inhibiciju ili indukciju CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5).

Bubrežnu toksičnost treba pratiti kada se započinje s primjenom ciklosporina zajedno s djelatnim tvarima koje povećavaju razine ciklosporina ili s tvarima koje pokazuju nefrotoksičnu sinergiju (vidjeti dio 4.5). Treba pažljivo pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno pratiti razine ciklosporina u krvi i prilagoditi dozu ciklosporina.

[...]

- 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s lijekovima

[...]

Lijekovi koji povećavaju razine ciklosporina

Svi inhibitori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina mogu dovesti do povećanih razina ciklosporina.

[...]

Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina): Zabilježene su povećane razine drugog inhibitora kalcineurina u krvi pri njenoj istodobnoj primjeni s kanabidiolom. Do te interakcije može doći zbog inhibicije intestinalnog efluksnog transportera, P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti inhibitora kalcineurina. Stoga pri istodobnoj primjeni, ciklosporin i kanabidiol treba primjenjivati uz oprez i pažljivo pratiti nuspojave. U primatelja presatka potrebno je pratiti koncentracije ciklosporina u punoj krvi i prilagoditi dozu ciklosporina prema potrebi. U bolesnika liječenih zbog netransplantacijske indikacije potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u krvi uz prilagođavanje doze prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova prije ili tijekom liječenja [naziv lijeka]:

[...]

- Lijekove koji mogu povećati ili smanjiti razinu ciklosporina (djelatne tvari [naziv lijeka]) u krvi. Liječnik će vam možda provjeriti razinu ciklosporina u krvi kod započinjanja ili prekidanja liječenja drugim lijekovima.
 - Lijekovi koji bi mogli povećati razinu ciklosporina u krvi uključuju: [...] kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Everolimus (Afinitor)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Interakcije

Mora se izbjegavati istodobna primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje različitih lijekova, P-glikoproteina (PgP). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena umjerenog inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP-a, potrebno je pomno pratiti kliničko stanje bolesnika. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze lijeka Afinitor prema predviđenom AUC-u (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje s potentnim inhibitorima CYP3A4/PgP-a dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istodobno liječenje Afinitorom i potentnim inhibitorima se ne preporučuje.²

[...]

- 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[...]

Tablica 2. Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

Djelatna tvar po interakciji	Interakcija – Promjena u AUC/C _{max} everolimusa – Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istodobnu primjenu
[...]		
<i>Umjereni inhibitori CYP3A4/PgP-a</i>		
[...]	[...]	[...]
Oralni ciklosporin	AUC ↑2,7 puta (raspon 1,5–4,7) C _{max} ↑1,8 puta (raspon 1,3–2,6)	Zbog varijabilnosti između ispitanika, preporučene prilagodbe doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca i stoga se preporučuje pažljivo praćenje nuspojava (<u>vidjeti dijelove 4.2 i 4.4</u>). [...]
<u>Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 puta</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 puta</u>	

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

[Naziv lijeka] može utjecati na mehanizam djelovanja nekih drugih lijekova. Uzimate li druge lijekove istodobno s lijekom [naziv lijeka], liječnik će vam možda morati promijeniti dozu lijeka [naziv lijeka] ili

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.

drugih lijekova. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rizik od nuspojava povezanih s liječenjem lijekom [naziv lijeka] mogu povećati:

[...]

- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Everolimus (Votubia)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Interakcije

Mora se izbjegavati istodobna primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje različitih lijekova, P-glikoproteina (PgP). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena umjerenog inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP-a, potrebno je pomno pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno pratiti najniže koncentracije everolimusa i prilagoditi dozu lijeka Votubia (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje s potentnim inhibitorima CYP3A4/PgP-a dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u krvi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istodobno liječenje lijekom Votubia i potentnim inhibitorima se ne preporučuje.³

[...]

- 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:

[...]

CYP3A4 i PgP inhibitori koji povisuju koncentraciju everolimusa

[...]

Tablica 2. Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

Djelatna tvar po interakciji	Interakcija – Promjena u AUC/C _{max} everolimusa – Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)	Preporuke za istodobnu primjenu
[...]		
<i>Umjereni inhibitori CYP3A4/PgP-a</i>		
[...]	[...]	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP-a.
Oralni ciklosporin	[...]	
<u>Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)</u>	AUC ↑ 2,5 puta C _{max} ↑ 2,5 puta	
		[...]

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.

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

[Naziv lijeka] može utjecati na mehanizam djelovanja nekih drugih lijekova. Uzimate li istodobno s lijekom [naziv lijeka] i druge lijekove, Vaš liječnik će dozu lijeka [naziv lijeka] ili tih drugih lijekova možda morati promijeniti. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rizik od nuspojava povezanih s liječenjem lijekom [naziv lijeka] mogu povećati:

- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Everolimus (Certican)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Interakcija s jakim inhibitorima ili induktorima CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (PgP)

Istodobna primjena s jakim ~~inhibitorima~~ inhibitora CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje različitih lijekova, P-glikoproteina (PgP) (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir) može povećati razine everolimusa u krvi i ne preporučuje se osim ako korist nadmašuje rizik.

Ne preporučuje se istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A4 i/ili PgP-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin) osim ako korist nadmašuje rizik.

Ako se istodobna primjena induktora ili inhibitora CYP3A4 i/ili PgP-a ne može izbjeći, preporučuje se praćenje koncentracije everolimusa u punoj krvi i kliničkog stanja bolesnika tijekom njihove ~~kad god~~ induktori ili inhibitori CYP3A4 istodobne primjene s everolimusom, kao i nakon prekida njihove primjene. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu everolimusa (vidjeti dio 4.5).

- 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[...]

Tablica 3 Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

Djelatna tvar prema interakciji	Interakcija – Promjena u AUC/C _{max} everolimusa – Omjer geometrijskih sredina (uočeni raspon)	Preporuke u vezi s istodobnom primjenom
[...]		
<i>Umjereni CYP3A4/PgP inhibitori</i>		
[...]	[...]	Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi treba pratiti kad god se istodobno
Oralni ciklosporin	[...]	

<u>Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 puta</u> <u>Cmax ↑ 2,5 puta</u>	primjenjuju inhibitori CYP3A4/PgP-a te nakon prestanka njihove primjene. [...] <u>Pažljivo pratiti nuspojave i prilagoditi dozu everolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).</u>
---	---	---

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta. Određeni lijekovi mogu utjecati na način na koji [naziv lijeka] djeluje u tijelu. Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

[...]

- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Temsirolimus

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tvari koje inhibiraju CYP3A metabolizam

[...]

Tvari koje utječu na P-glikoprotein

Istodobna primjena mTOR inhibitora s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp) može dovesti do povećanja razina mTOR inhibitora u krvi. Potreban je oprez kada se temsirolimus primjenjuje istodobno s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein. Treba pažljivo pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu temsirolimusa (vidjeti dio 4.5).

Cijepljenje

[...]

- 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari koje inhibiraju CYP3A metabolizam

[...]

Istodobno liječenje umjereno jakim inhibitorima CYP3A4 (npr., diltiazemom, verapamilom, klaritromicinom, eritromicinom, aprepitantom, amiodaronom) smije se primijeniti samo s oprezom u

bolesnika koji primaju 25 mg i mora se izbjegavati u bolesnika koji primaju doze temsirolimusa veće od 25 mg.

Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)

Zabilježene su povećane razine drugih mTOR inhibitora u krvi tijekom njihove istodobne primjene s kanabidiolom. Istodobna primjena kanabidiola s drugim oralnim mTOR inhibitorom u ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca dovela je do povećanja izloženosti mTOR inhibitoru od približno 2,5 puta za C_{max} i AUC zbog inhibicije intestinalne efluksne pumpe, P-glikoproteina, kanabidiolom. Dokazano je da je temsirolimus supstrat za P-gp *in vitro*. Potreban je oprez kod istodobne primjene kanabidiola s temsirolimusom, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava i prilagođavanje doze temsirolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na razgradnju ili metabolizam lijeka [naziv lijeka] pa stoga možda bude potrebno prilagoditi dozu lijeka [naziv lijeka]. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nešto od sljedećeg:

[...]

- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Sirolimus

Sažetak opisa svojstava lijeka

- 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobno liječenje

Izoenzimi citokroma P450 i P-glikoprotein

Istodobna primjena sirolimusa sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje različitih lijekova, P-glikoproteina (P-gp), (kao što su ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ili klaritromicin) može povećati razine sirolimusa u krvi i ne preporučuje se. ‡

Ne preporučuje se istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A4 i/ili P-gp-a (kao što su rifampin, rifabutin).

Ako se istodobna primjena induktora ili inhibitora CYP3A4 i/ili P-gp-a ne može izbjeći, preporučuje se praćenje koncentracija sirolimusa u punoj krvi i kliničkog stanja bolesnika tijekom istodobne primjene sa sirolimusom i nakon prekida njihove primjene. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sirolimusa (vidjeti dio 4.5).

- 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[...]

Ciklosporin (supstrat CYP3A4)

[...]

Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)

Zabilježene su povećane razine sirolimusa u krvi tijekom istodobne primjene s kanabidiolom. Istodobna primjena kanabidiola s drugim oralnim mTOR inhibitorom u ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca dovela je do povećanja izloženosti mTOR inhibitoru od približno 2,5 puta za C_{max} i AUC zbog inhibicije intestinalne efluksne pumpe P-gp-a kanabidiolom. Potreban je oprez kod istodobne primjene kanabidiola sa sirolimusom, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Potrebno je pratiti razine sirolimusa u krvi i prema potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka [naziv lijeka] pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu lijeka [naziv lijeka]. Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

[...]

- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

3. Elasomeran (mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 – Spikevax) – sindrom kapilarnog curenja (EPITT br. 19743)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izbijanje sindroma kapilarnog curenja u osoba koje ga već imaju u anamnezi (*flare-up*)

Zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom Spikevax u osoba koje imaju anamnezu CLS-a. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma CLS-a kako bi ga mogli odmah prepoznati i liječiti. U osoba koje u anamnezi imaju CLS, cijepljenje treba planirati u suradnji s odgovarajućim medicinskim stručnjacima.

Uputa o lijeku

2. Upozorenja i mjere opreza

Pogoršanja sindroma kapilarnog curenja (CLS)

Nakon cijepljenja cjepivom Spikevax zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (koji uzrokuje istjecanje tekućine iz malih krvnih žila (kapilara), što dovodi do brzog oticanja ruku i nogu, naglog povećanja tjelesne težine i osjećaja nesvjesticice, niskog krvnog tlaka) u osoba koje su ga već imale u prošlosti. Ako ste prethodno doživjeli epizode sindroma kapilarnog curenja, prije nego što primite Spikevax savjetujte se s liječnikom.