



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022  
EMA/PRAC/171783/2022 Corr<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 7–10 marca 2022 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Dokument jest dostępny [tutaj](#) (wyłącznie w angielskiej wersji językowej).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, jest podkreślony. Bieżący tekst, który ma być usunięty, jest ~~przekreślony~~.

### 1. Alemtuzumab — bielactwo nabyte (EPITT nr 19737)

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

##### 4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: bielactwo nabyte

#### Ulotka dla pacjenta

##### 4. Możliwe działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane, które mogą wystąpić u pacjentów:

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Obszary skóry z występującą utratą pigmentacji (bielactwo nabyte)

<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. Inhibitory kalcyneuryny do stosowania ogólnoustrojowego (cyklosporyna, takrolimus) i inhibitory ssaczego celu rapamycyny (mTOR) do stosowania ogólnoustrojowego (ewerolimus, syrolimus, temsyrolimus) – interakcja lekowa z kannabidiolem prowadząca do zwiększenia stężeń w surowicy inhibitorów kalcyneuryny i inhibitorów mTOR oraz zwiększenia ich toksyczności (EPITT nr 19614)

### Takrolimus

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Inhibitory CYP3A4*

[...]

##### *Induktory CYP3A4*

[...]

##### Glikoproteina P

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia takrolimusu. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu we krwi pełnej i stan kliniczny pacjenta. Konieczna może być modyfikacja dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
[...]	[...]	[...]
<u>Kannabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.</u>	<u>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i kannabidiolu, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).</u>

### Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed zastosowaniem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

[...]

Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o lekach, przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, zawierających substancje czynne, takie jak:

[...]

- Kannabidiol (stosuje się między innymi w leczeniu napadów padaczkowych)

## Cyklosporyna

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Interakcje

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny z lekami, które powodują znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu, poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (patrz punkt 4.5).

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.5). Należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Konieczne może być kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi i modyfikacja dawki cyklosporyny.

[...]

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

#### Interakcje z lekami

[...]

#### *Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny*

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny.

[...]

Kannabidiol (inhibitor P-gp). Występowały przypadki zwiększonego stężenia we krwi innego inhibitora kalcyneuryny podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem. Interakcja ta może wystąpić ze względu na zahamowanie usuwania glikoproteiny P z przewodu pokarmowego, co prowadzi do zwiększenia biodostępności inhibitora kalcyneuryny. Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny i kannabidiolu, ściśle obserwując pacjenta pod względem działań niepożądanych. U biorców przeszczepu należy kontrolować minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować dawkę cyklosporyny. U pacjentów bez przeszczepu należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi, a w razie konieczności — zmodyfikowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków przed leczeniem lekiem [nazwa własna] lub w jego trakcie:

[...]

- Leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny (substancji czynnej leku [nazwa własna]) we krwi. Podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia innymi lekami lekarz może zalecić kontrolę stężenia cyklosporyny we krwi.
  - Do leków, które mogą zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi należą: [...], kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

## Ewerolimus (Afinitor)

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Należy rozważyć modyfikację dawki leku Afinitor w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i silnych inhibitorów nie jest zalecane.<sup>2</sup>

[...]

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[...]

Tabela 2 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – zmiana AUC i C <sub>max</sub> ewerolimusu, stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
[...]		
<i>Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	[...]
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7)	W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecana

<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 <sub>max</sub> ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	modyfikacja dawkowania może nie być optymalna dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych ( <u>patrz punkty 4.2 i 4.4</u> ). [...]
<u>Kannabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-krotnie</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5-krotnie</u>	

## Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

[Nazwa własna] może wpływać na działanie innych leków. Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki równocześnie z lekiem [nazwa własna], lekarz może zmienić dawkę leku [nazwa własna] lub innych leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niżej wymienione leki przyjmowane z lekiem [nazwa własna] mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych:

[...]

- Kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

## Ewerolimus (Votubia)

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Może być konieczne kontrolowanie stężeń minimalnych ewerolimusu oraz modyfikacja dawki leku Votubia (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i silnych inhibitorów nie jest zalecane.<sup>3</sup>

[...]

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[...]

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

[...]

<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.

Tabela 2 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – zmiana AUC i C <sub>max</sub> ewerolimusu, stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
[...]		
<i>Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. [...]
Cyklosporyna, doustnie	[...]	
<u>Kannabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-krotnie</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5-krotnie</u>	

### Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

[Nazwa własna] może wpływać na działanie innych leków. Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki równocześnie z lekiem [nazwa własna], lekarz może zmienić dawkę leku [nazwa własna] lub innych leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niżej wymienione leki przyjmowane z lekiem [nazwa własna] mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych:

- Kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

## Ewerolimus (Certican)

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Interakcje z silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 i (lub) glikoproteiną P (PgP)

Jednoczesne podawanie z silnymi ~~inhibitorami~~inhibitorami CYP3A4 i (lub) wielolekową pompą glikoproteiny P (PgP) (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, rytonawirem) może zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi i nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) PgP (np. ryfampicyną, ryfabutyną, karbamazepiną, fenytoiną) nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 lub PgP, zaleca się kontrolowanie minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi pełnej oraz stanu klinicznego pacjenta podczas ich ~~każdorazowo, gdy induktory lub inhibitory CYP3A4~~ jednoczesnego podawania z

ewerolimusem i po przerwaniu leczenia. Może być konieczna modyfikacja dawki ewerolimusu (patrz punkt 4.5).

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[...]

Tabela 3 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – zmiana AUC i Cmax ewerolimusu, stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
[...]		
<i>Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	Podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4/PgP i po przerwaniu leczenia takimi inhibitorami należy monitorować stężenie minimalne ewerolimusu we krwi pełnej.  [...] <u>Należy ściśle obserwować pacjenta pod względem działań niepożądanych i w razie konieczności dostosować dawkę ewerolimusu (patrz punkty 4.2 i 4.4).</u>
Cyklosporyna, doustnie	[...]	
<u>Kannabidiol (inhibitor P-gp)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-krotnie</u> <u>Cmax ↑ 2,5-krotnie</u>	

### Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty. Niektóre leki mogą wpływać na działanie [nazwa własna] w organizmie. Bardzo ważne jest, by powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregokolwiek z leków wymienionych poniżej:

[...]

- Kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

## Temsirolimus

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje hamujące metabolizm CYP3A

[...]

Substancje mające wpływ na glikoproteinę P

Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) może spowodować zwiększenie stężenia inhibitorów mTOR we krwi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania temsirolimusu z lekami, które hamują glikoproteinę P. Należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Może być konieczna modyfikacja dawki temsirolimusu (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

[...]

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje hamujące metabolizm CYP3A

[...]

Jednoczesne leczenie z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, klarytromycyna, erytromycyna, aprepitant, amiodaron) można podejmować jedynie z zachowaniem należynej ostrożności u pacjentów otrzymujących dawkę 25 mg, natomiast należy unikać go u pacjentów otrzymujących dawki temsirolimusu większe niż 25 mg.

Kannabidiol (inhibitor P-gp)

Podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem występowały przypadki zwiększonego stężenia we krwi innych inhibitorów mTOR. W trakcie badania z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kannabidiolu i innego, przyjmowanego doustnie inhibitora mTOR, prowadziło do około 2,5-krotnego – zarówno w odniesieniu do C<sub>max</sub>, jak i AUC – zwiększenia narażenia na działanie inhibitora mTOR z powodu hamowania usuwania P-gp z jelit przez kannabidiol. W warunkach *in vitro* wykazano, że temsirolimus jest substratem P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania kannabidiolu z temsirolimusem, prowadzić ścisłą obserwację pacjenta pod względem działań niepożądanych, a w razie konieczności zmodyfikować dawkę temsirolimusu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Niektóre leki mogą wpływać na rozpad lub metabolizm leku [nazwa własna] i dlatego może być konieczna modyfikacja dawki leku [nazwa własna]. W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

[...]

- Kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).



## Syrolimus

### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Terapia skojarzona

#### Izoenzymy cytochromu P450 i glikoproteina P

Jednoczesne podawanie syrolimusu z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) wielolekową pompą glikoproteiny P (PgP) (np. z ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, telitromycyną, klarytromycyną) może zwiększać stężenie syrolimusu we krwi i nie jest zalecane. ~~✗~~

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) P-gp (takimi jak ryfampicyną, ryfabutyną) nie jest zalecane.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z induktorami lub inhibitorami CYP3A4 i (lub) PgP, zaleca się kontrolowanie minimalnego stężenia ewerolimusu we krwi pełnej oraz stanu klinicznego pacjenta podczas ich jednoczesnego podawania z syrolimusem oraz po przerwaniu leczenia. Może być konieczna modyfikacja dawki syrolimusu (patrz punkt 4.5).

- 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[...]

Cyklosporyna (substrat CYP3A4)

[...]

Kannabidiol (inhibitor P-gp)

Występowały przypadki zwiększonego stężenia syrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem. W trakcie badania z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kannabidiolu i innego, przyjmowanego doustnie, inhibitora mTOR, prowadziło do około 2,5-krotnego — zarówno w odniesieniu do C<sub>max</sub>, jak i AUC — zwiększenia narażenia na działanie inhibitora mTOR z powodu hamowania usuwania P-gp z jelit przez kannabidiol. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania syrolimusu i kannabidiolu, ściśle kontrolując pacjenta pod względem działań niepożądanych. Należy kontrolować stężenie syrolimusu we krwi i w razie konieczności zmodyfikować dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed przyjęciem [nazwa własna]

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku [nazwa własna] i dlatego może być konieczna zmiana dawki [nazwa własna]. W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

[...]

- Kannabidiol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

### **3. Elasomeraan (szczepionka mRNA przeciwko COVID-19 – Spikevax) – zespół przesiąkania włóściczek (EPITT nr 19743)**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Zaostrzenia zespołu przesiąkania włóściczek

W pierwszych dniach po podaniu szczepionki Spikevax zgłoszono kilka przypadków zaostrzeń zespołu przesiąkania włóściczek (CLS, ang. capillary leak syndrome). Osoby należące do personelu medycznego powinny znać objawy przedmiotowe i podmiotowe CLS, aby móc szybko rozpoznać tę chorobę i rozpocząć jej leczenie. U osób z CLS wywiadzie planowanie szczepień należy przeprowadzić we współpracy z odpowiednimi lekarzami specjalistami.

#### **Ulotka dla pacjenta**

2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Zaostrzenia zespołu przesiąkania włóściczek (CLS, ang. capillary leak syndrome)

Po podaniu szczepionki Spikevax zanotowano kilka przypadków zaostrzeń zespołu przesiąkania włóściczek [powodującego wyciek płynu z drobnych naczyń krwionośnych (naczyni włosowatych), prowadzącego do szybkiego obrzęku ramion i nóg, nagłego przyrostu masy ciała oraz uczucia osłabienia, obniżenia ciśnienia krwi]. Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały incydenty CLS, przed podaniem szczepionki Spikevax należy omówić to z lekarzem.