

14 July 2022
EMA/PRAC/171788/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nuovo testo delle informazioni sul prodotto – Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali

Adottato nella riunione del PRAC del 7-10 marzo 2022

Il testo relativo alle informazioni sul prodotto contenuto in questo documento è estratto dal documento intitolato "Raccomandazioni del PRAC in merito a segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni del prodotto, insieme ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Il documento è disponibile [qui](#) (soltanto in lingua inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni del prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è ~~barrato~~.

1. Alemtuzumab – Vitiligine (EPITT n. 19737)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.8 Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non comune: vitiligine

Foglio illustrativo

4 Possibili effetti indesiderati

Questi sono gli effetti indesiderati che può manifestare:

non comune (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- Chiazze di pelle che hanno perso colore (vitiligine)

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. Inibitori della calcineurina per uso sistemico (ciclosporina; tacrolimus) e inibitori del target della rapamicina nei mammiferi (mTOR) per uso sistemico (everolimus; sirolimus; temsirolimus) – Interazione farmacologica con cannabidiolo con conseguente aumento dei livelli sierici degli inibitori della calcineurina e degli inibitori di mTOR e tossicità (EPITT n. 19614)

Tacrolimus

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inibitori del CYP3A4

[...]

Induttori del CYP3A4

[...]

Glicoproteina-P

Si deve usare cautela quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci che inibiscono la glicoproteina-P, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di tacrolimus. I livelli di tacrolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorati attentamente. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiolo (inibitore della P-gp)</u>	<u>Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di tacrolimus in caso di uso concomitante di tacrolimus con cannabidiolo. Ciò può essere dovuto all'inibizione della glicoproteina-P intestinale, con conseguente aumento della biodisponibilità di tacrolimus.</u>	<u>Tacrolimus e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Monitorare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustarne la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</u>

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

[...]

In particolare, deve informare il medico se assume o ha recentemente assunto medicinali contenenti principi attivi quali:

[...]

- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive)

Ciclosporina

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Interazioni

Si deve prestare cautela quando la ciclosporina è somministrata contemporaneamente a farmaci che aumentano o diminuiscono sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina mediante l'inibizione o l'induzione di CYP3A4 e/o glicoproteina-P (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere monitorata la tossicità renale quando si inizia l'uso di ciclosporina con principi attivi che aumentano i livelli di ciclosporina o con sostanze che manifestano sinergia nefrotossica (vedere paragrafo 4.5). Le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorate attentamente. Potrebbero rendersi necessari il monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina e il relativo aggiustamento della dose.

[...]

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con medicinali

[...]

Medicinali che aumentano i livelli di ciclosporina

Tutti gli inibitori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P possono portare ad un aumento dei livelli di ciclosporina.

[...]

Cannabidiolo (inibitore della P-gp): Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di un altro inibitore della calcineurina in caso di uso concomitante con cannabidiolo. Tale interazione può verificarsi a causa dell'inibizione dell'efflusso della glicoproteina-P intestinale, che determina un aumento della biodisponibilità dell'inibitore della calcineurina. Pertanto, ciclosporina e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Nei soggetti sottoposti a trapianto, monitorare le concentrazioni di ciclosporina nel sangue intero e, se necessario, aggiustarne la dose. Nei pazienti non sottoposti a trapianto si deve prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina con conseguente aggiustamento della dose se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali prima o durante il trattamento con [denominazione del medicinale]:

[...]

- Medicinali che possono aumentare o diminuire il livello di ciclosporina (il principio attivo di [denominazione del medicinale]) nel sangue. Il medico può controllare il livello di ciclosporina nel sangue all'inizio o all'interruzione del trattamento con altri medicinali.
 - Medicinali che possono aumentare il livello di ciclosporina nel sangue comprendono: [...] cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Everolimus (Afinitor)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Interazioni

La co-somministrazione con inibitori e induttori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (PgP), deve essere evitata. Se la co-somministrazione di un moderato inibitore o di un induttore del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorate attentamente. Si può prendere in considerazione un aggiustamento della dose di Afinitor sulla base dell'AUC prevista (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4/PgP aumenta drammaticamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus (vedere paragrafo 4.5). Attualmente non ci sono dati sufficienti per permettere raccomandazioni sulla dose in questa situazione. Quindi, il trattamento concomitante di Afinitor con potenti inibitori non è raccomandato.²

[...]

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

[...]

Tabella 2 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanze attive per tipo d'interazione	Interazione – Modifica di AUC/Cmax di everolimus Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
[...]		
<i>Moderati</i> inibitori di CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporina orale	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,7 (intervallo 1,5-4,7)	A causa della variabilità tra soggetti, gli aggiustamenti

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.

	Aumento della Cmax di un fattore pari a 1,8 (intervallo 1,3-2,6)	raccomandati della dose possono non essere ottimali in tutti gli individui, pertanto è raccomandato un attento monitoraggio degli effetti indesiderati (<u>vedere paragrafi 4.2 e 4.4</u>). [...]
<u>Cannabidiolo (inibitore della PgP)</u>	<u>Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,5</u> <u>Aumento della Cmax di un fattore pari a 2,5</u>	

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

[Denominazione del medicinale] può influenzare l'azione di alcuni medicinali. Se sta assumendo altri medicinali nello stesso periodo in cui sta assumendo [denominazione del medicinale], il medico potrebbe aver bisogno di modificare la dose di [denominazione del medicinale] o degli altri medicinali. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Le seguenti sostanze possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con [denominazione del medicinale]:

[...]

- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Everolimus (Votubia)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Interazioni

La co-somministrazione con inibitori e induitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (PgP), deve essere evitata. Se la co-somministrazione di un moderato inibitore o di un induuttore del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorate attentamente. Possono essere necessari il monitoraggio delle concentrazioni di everolimus nel sangue intero e l'aggiustamento della dose di Votubia (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4/PgP aumenta drammaticamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus (vedere paragrafo 4.5). Attualmente non ci sono dati sufficienti per permettere raccomandazioni sulla dose in questa situazione. Quindi, il trattamento concomitante di Votubia con potenti inibitori non è raccomandato.³

[...]

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

[...]

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.

Inibitori del CYP3A4 e del PgP che aumentano le concentrazioni di everolimus

[...]

Tabella 2 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanze attive per tipo d'interazione	Interazione – Modifica di AUC/Cmax di everolimus Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
[...]		
<i>Moderati inibitori di CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	Usare cautela quando la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o della PgP non può essere evitata.
Ciclosporina orale	[...]	
<u>Cannabidiolo (inibitore della PgP)</u>	<u>Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,5</u> <u>Aumento della Cmax di un fattore pari a 2,5</u>	[...]

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

[Denominazione del medicinale] può influenzare l'azione di alcuni medicinali. Se sta assumendo altri medicinali mentre prende [denominazione del medicinale], il medico può dover cambiare la dose di [denominazione del medicinale] o degli altri medicinali. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con [denominazione del medicinale]:

- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Everolimus (Certican)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Interazione con forti inibitori o induttori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P (PgP)

La somministrazione contemporanea con farmaci forti inibitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (PgP) (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, ritonavir) può aumentare i livelli ematici di everolimus e non è raccomandata a meno che il beneficio non superi il rischio.

La somministrazione contemporanea con e forti induttori del CYP3A4 e/o della PgP (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina) non è raccomandata, a meno che il beneficio non superi il rischio.

Se la somministrazione contemporanea con induttori o inibitori del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, si raccomanda di controllare le concentrazioni di everolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente durante la relativa quando gli induttori o gli inibitori del CYP3A4 somministrazione concomitante a everolimus e dopo la sospensione di tali farmaci. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di everolimus (vedere paragrafo 4.5).

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

[...]

Tabella 3 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanza attiva per tipo d'interazione	Interazione – Modifica di AUC/Cmax di everolimus. Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
[...]		
<i>Moderati inibitori di CYP3A4/PgP</i>		
[...]	[...]	Si devono monitorare le concentrazioni ematiche minime di everolimus ogni volta che questi inibitori del CYP3A4/Pgp vengono somministrati in concomitanza e dopo la loro sospensione.
Ciclosporina orale	[...]	[...]
<u>Cannabidiolo (inibitore della PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 volte</u> <u>Cmax ↑ 2,5 volte</u>	<u>Monitorare attentamente gli effetti indesiderati e, se necessario, aggiustare la dose di everolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</u>

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Alcuni medicinali possono interferire con l'azione di [denominazione del medicinale]. È molto importante che informi il medico se sta assumendo qualsiasi dei seguenti medicinali:

[...]

- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Temsirolimus

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Agenti che inibiscono il metabolismo del CYP3A

[...]

Agenti che interferiscono con la glicoproteina-P

L'uso concomitante di inibitori di mTOR con inibitori della glicoproteina-P (P-gp) può aumentare i livelli ematici degli inibitori di mTOR. Si deve usare cautela quando temsirolimus è co-somministrato con farmaci che inibiscono la glicoproteina-P. Le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorate attentamente. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di temsirolimus (vedere paragrafo 4.5).

Vaccinazioni

[...]

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Agenti che inibiscono il metabolismo del CYP3A

[...]

Il trattamento concomitante con agenti con un moderato potenziale di inibizione del CYP3A4 (es. diltiazem, verapamil, claritromicina, eritromicina, aprepitant, amiodarone) deve essere somministrato solo con cautela nei pazienti che ricevono 25 mg e deve essere evitato nei pazienti che ricevono dosi di temsirolimus maggiori di 25 mg.

Cannabidiolo (inibitore della P-gp)

Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di altri inibitori di mTOR in caso di uso concomitante con cannabidiolo. In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo con un altro inibitore di mTOR somministrato per via orale ha determinato un aumento dell'esposizione all'inibitore di mTOR di circa 2,5 volte sia per la Cmax sia per l'AUC, dovuto all'inibizione dell'efflusso della P-gp intestinale da parte del cannabidiolo. È stato dimostrato che temsirolimus era un substrato della P-gp in vitro. Si deve usare cautela nella co-somministrazione di cannabidiolo e temsirolimus, monitorando attentamente gli effetti indesiderati e, se necessario, aggiustando la dose di temsirolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono interferire con la degradazione o il metabolismo di [denominazione del medicinale], pertanto può essere necessario un aggiustamento della dose di [denominazione del medicinale]. In particolare, deve informare il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei farmaci di seguito elencati:

[...]

- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Sirolimus

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Terapia concomitante

Isoenzimi del citocromo P450 e glicoproteina-P

Non è raccomandata la co-somministrazione di sirolimus con forti inibitori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (P-gp) (come ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina) può aumentare i livelli ematici di sirolimus e non è raccomandata.

Non è raccomandata la co-somministrazione con forti induttori del CYP3A4 e/o della P-gp (come rifampicina, rifabutina).

Se la co-somministrazione di induttori o inibitori di CYP3A4 e/o di P-gp non può essere evitata, si raccomanda di monitorare le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente durante la somministrazione concomitante di sirolimus e dopo la loro sospensione. Può essere necessario un aggiustamento della dose di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

[...]

Ciclosporina (substrato del CYP3A4)

[...]

Cannabidiolo (inibitore della P-gp)

Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di sirolimus in caso di uso concomitante con cannabidiolo. In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo con un altro inibitore di mTOR somministrato per via orale ha determinato un aumento dell'esposizione all'inibitore di mTOR di circa 2,5 volte sia per la Cmax sia per l'AUC, dovuto all'inibizione dell'efflusso della P-gp intestinale da parte del cannabidiolo. Sirolimus e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Monitorare i livelli ematici di sirolimus e aggiustare la dose, se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Foglio illustrativo

- 2 Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono interferire con l'azione di [denominazione del medicinale] e pertanto può essere necessario un aggiustamento della dose di [denominazione del medicinale]. In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

[...]

- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle convulsioni).

3. Elasomeran (vaccino a mRNA anti-COVID-19 - Spikevax) – Sindrome da perdita capillare (EPITT n. 19743)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS) nei primi giorni dopo la vaccinazione con Spikevax. Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza dei segni e dei sintomi della CLS per riconoscere e trattare tempestivamente tale condizione. Nei soggetti con anamnesi di CLS, la pianificazione della vaccinazione deve essere effettuata in collaborazione con esperti medici competenti.

Foglio illustrativo

2 Avvertenze e precauzioni

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS)

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare a seguito alla vaccinazione con Spikevax. Tale affezione provoca perdita di liquido da piccoli vasi sanguigni (capillari) con conseguente rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, aumento improvviso del peso e sensazione di svenimento, bassa pressione sanguigna. Se in precedenza ha manifestato episodi di CLS, si rivolga al medico prima della somministrazione di Spikevax.