



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/193545/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra PRAC etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon

Vedtatt 7.-10. mars 2022 PRAC

Ordlyden i produktinformasjonen i dette dokumentet er hentet fra dokumentet 'PRAC recommendations on signals', som inneholder hele PRAC anbefalingsteksten til oppdateringen. Det dokumentet inneholder i tillegg en generell veiledning om hvordan signalene skal håndteres. Dokumentet finnes [her](#) (kun engelsk versjon).

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen er understreket. Nåværende tekst som skal slettes er ~~gjennomstreket~~.

1. Alemtuzumab – Vitiligo (EPITT nr. 19737)

Preparatomtale

4.8 Bivirkninger

Hud- og underhudssykdommer

[Frekvens] Mindre vanlige: Vitiligo

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Dette er bivirkningene som du kan oppleve:

Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- Flekkvis tap av hudfarge (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. Calcineurin-hemmere for systemisk bruk (ciklosporin; takrolimus) og mTOR-hemmere (mammalian target of rapamycin) for systemisk bruk (everolimus; sirolimus; temsirolimus) – Legemiddelinteraksjon med cannabidiol som fører til økte serumkonsentrasjoner og økt toksisitet av calcineurin-hemmere og mTOR-hemmere (EPITT nr. 19614)

Takrolimus

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

CYP3A4-hemmere

[...]

CYP3A4-induktorer

[...]

P-glykoprotein

Forsiktighet bør utvises når takrolimus gis sammen med legemidler som hemmer P-glykoprotein, ettersom en økning i takrolimuskonsentrasjonen kan forekomme. Takrolimuskonsentrasjonen i fullblod og den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. En justering av takrolimusdosen kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

- 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidlets/stoffets klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (P-gp-hemmer)</u>	<u>Det er rapportert om økt takrolimuskonsentrasjon i blod ved samtidig bruk av takrolimus og cannabidiol. Dette kan skyldes hemming av intestinal P-glykoprotein, som fører til økt biotilgjengelighet av takrolimus.</u>	<u>Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og cannabidiol, med nøye overvåking av bivirkninger. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og juster takrolimusdosen dersom nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).</u>

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

[...]

Du bør spesielt informere legen dersom du tar eller nylig har tatt følgende legemidler:

[...]

- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall)

Ciklosporin

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Interaksjoner

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med legemidler som vesentlig øker eller reduserer plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, gjennom hemming eller induksjon av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (se pkt. 4.5).

Nyretoksisitet bør overvåkes når bruk av ciklosporin initieres sammen med aktive substanser som øker ciklosporinnivåer eller med substanser som utviser nefrotoksisk synergisme (se pkt. 4.5). Den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. Monitorering av ciklosporinkonsentrasjoner i blodet og justering av ciklosporindosen kan være nødvendig.

[...]

- 4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjoner

[...]

Legemidler som øker ciklosporinnivået

Alle hemmere av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein kan føre til økte nivåer av ciklosporin.

[...]

Cannabidiol (P-gp-hemmer): Det er rapportert om økte konsentrasjoner i blodet av en annen calcineurin-hemmer ved samtidig bruk av cannabidiol. Denne interaksjonen kan skyldes hemming av den intestinale efflukspumpen P-glykoprotein, som fører til økt biotilgjengelighet av calcineurin-hemmeren. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av ciklosporin og cannabidiol, med nøye overvåking av bivirkninger. Hos transplanterte pasienter skal «trough»-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod monitoreres, og ciklosporindosen justeres dersom nødvendig. Hos ikke-transplanterte pasienter bør det vurderes om ciklosporinkonsentrasjonen i blodet skal monitoreres, med dosejustering om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer lege eller apotek spesielt hvis du bruker noen av de følgende legemidlene før eller under behandling med [preparatnavn]:

[...]

- Legemidler som kan øke eller senke konsentrasjonen av ciklosporin (virkestoffet i [preparatnavn]) i blodet. Legen din kan kontrollere konsentrasjonen av ciklosporin i blodet ved oppstart eller seponering av andre legemidler.
 - Legemidler som kan øke konsentrasjonen av ciklosporin i blodet inkluderer: [...] cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Everolimus (Afinitor)

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (PgP), efflukspumpen for en rekke legemidler, bør unngås. Dersom samtidig administrering av en moderat CYP3A4- og/eller PgP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, ~~kan~~ bør den kliniske tilstanden til pasienten overvåkes nøye. Dosejusteringer av Afinitor vurderes basert på predikert AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med potente CYP3A4/PgP-hemmere medfører en dramatisk økning i plasmakonsentrasjonen av everolimus (se pkt. 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Afinitor og potente hemmere anbefales derfor ikke.²

[...]

- 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

[...]

Tabell 2 Effekt av andre virkestoffer på everolimus

Virkestoff etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/Cmax Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)	Anbefalinger ved samtidig bruk
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/PgP-hemmere</i>		
[...]	[...]	[...]
Oral ciklosporin	AUC ↑2,7 ganger (variasjonsbredde 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 ganger (variasjonsbredde 1,3-2,6)	På grunn av variasjoner mellom ulike individer vil dosejustering ikke være optimal for alle. Nøye monitorering av bivirkninger er derfor anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4). [...]
<u>Cannabidiol (PgP-hemmer)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 ganger</u> <u>Cmax ↑ 2,5 ganger</u>	

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

[Preparatnavn] kan påvirke virkningen av andre legemidler. Dersom du tar andre legemidler samtidig som du tar [preparatnavn], kan det hende at legen din vil endre dosen av [preparatnavn] eller de

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.

andre legemidlene. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende kan øke risikoen for bivirkninger med [preparatnavn]:

[...]

- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Everolimus (Votubia)

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler, P-glykoprotein (PgP), bør unngås. Dersom samtidig administrering av en moderat CYP3A4- og/eller PgP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, kan bør den kliniske tilstanden til pasienten overvåkes nøye. Monitorering av bunnkonsentrasjoner av everolimus og dosejusteringer av Votubia kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med potente CYP3A4/PgP-hemmere medfører en dramatisk økning i konsentrasjonen av everolimus i blod (se pkt. 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Votubia og potente hemmere anbefales derfor ikke.³

[...]

- 4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

[...]

CYP3A4- and PgP-hemmere øker konsentrasjonen av everolimus

[...]

Tabell 2 Effekt av andre virkestoffer på everolimus

Virkestoff etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/Cmax Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)	Anbefalinger ved samtidig bruk
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/PgP-hemmere</i>		
[...]	[...]	Vis forsiktighet når samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. [...]
Oral ciklosporin	[...]	
<u>Cannabidiol (PgP-hemmer)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 ganger</u> <u>Cmax ↑ 2,5 ganger</u>	

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.

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

[Preparatnavn] kan påvirke virkningen av andre legemidler. Dersom du tar andre legemidler samtidig som du tar [preparatnavn], kan det hende at legen din vil endre dosen av [preparatnavn] eller de andre legemidlene. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Disse kan øke risikoen for bivirkninger med [preparatnavn]:

- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Everolimus (Certican)

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Interaksjon med sterke inhibitorer eller indukere av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (PgP)

Samtidig administrering med sterke hemmere av CYP3A4-inhibitorer og/eller effluxpumpen for en rekke legemidler, P-glykoprotein (PgP) (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) kan øke konsentrasjonene i blodet av everolimus og anbefales ikke, unntatt i tilfeller der fordelene oppveier risikoen.

~~og~~ Samtidig administrering med sterke indukere av CYP3A4 og/eller PgP (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin) anbefales ikke, unntatt i tilfeller der fordelene oppveier risikoen.

Dersom samtidig administrering av hemmere eller indukere av CYP3A4 og/eller PgP ikke kan unngås, det anbefales det at minimumskonsentrasjonene av everolimus i fullblod monitoreres og den kliniske tilstanden til pasienten overvåkes ved samtidig administrasjon av CYP3A4 indukere eller hemmere ved samtidig administrering av disse med everolimus, også etter at disse er seponert. Dosejusteringer av everolimus kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

- 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

[...]

Tabell 3 Effekter av andre aktive substanser på everolimus

Aktiv substans sortert etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/Cmax geometrisk gjennomsnittsratio (observert område)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/PgP-hemmere</i>		
[...]	[...]	Minimumskonsentrasjon av everolimus i blod bør monitoreres hver gang
Ciklosporin oral	[...]	

<u>Cannabidiol (PgP-hemmer)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-ganger</u> <u>Cmax ↑ 2,5-ganger</u>	hemmere av CYP3A4/PgP gis samtidig eller etter avsluttet behandling. [...] <u>Overvåk bivirkninger nøye og juster everolimusdosen om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).</u>
---------------------------------	---	--

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Enkelte legemidler kan påvirke effekten av [preparatnavn]. Informer legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

[...]

- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Temsirolimus

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midler som hemmer CYP3A-metabolisme

[...]

Midler som påvirker P-glykoprotein

Samtidig bruk av mTOR-hemmere og hemmere av P-glykoprotein (P-gp) kan øke nivået av mTOR-hemmer i blodet. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av temsirolimus og legemidler som hemmer P-glykoprotein. Den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. Dosejusteringer av temsirolimus kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Vaksinering

[...]

- 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Midler som hemmer CYP3A-metabolisme

[...]

Samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. diltiazem, verapamil, klaritromycin, erytromycin, aprepitant, amiodaron) bør administreres med forsiktighet hos pasienter som får 25 mg, og bør unngås hos pasienter som får doser av temsirolimus som er høyere enn 25 mg.

Cannabidiol (P-gp-hemmer)

Det er rapportert om økte nivåer i blodet av andre mTOR-hemmere ved samtidig bruk av cannabidiol. I en studie med friske frivillige førte samtidig administrering av cannabidiol og en annen mTOR-hemmer administrert oralt til ca. 2,5 ganger økning i eksponering av mTOR-hemmeren i både C_{max} og AUC, på grunn av cannabidiols hemming av den intestinale efflukspumpen P-gp. Temsirolimus ble vist å være et substrat for P-gp in vitro. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av cannabidiol og temsirolimus, bivirkninger bør overvåkes nøye, og temsirolimusdosen bør justeres ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du får [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Visse legemidler kan påvirke nedbrytningen eller metabolismen av [preparatnavn], derfor kan det kanskje bli nødvendig å justere dosen med [preparatnavn]. Du bør særlig informere legen din eller apoteket dersom du tar noen av følgende legemidler:

[...]

- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Sirolimus

Preparatomtale

- 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk

Cytokrom P450-isozymer og P-glykoprotein

Samtidig administrasjon av sirolimus og sterke CYP3A4-hemmere og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler P-glykoprotein (P-gp) (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) kan øke nivåer av sirolimus i blodet og er ikke anbefalt. ~~etter~~

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-indusere og/eller P-gp (f.eks. rifampicin, rifabutin) anbefales ikke.

Hvis samtidig administrering av indukere eller hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp ikke kan unngås, er det anbefalt at minimumskonsentrasjoner av sirolimus i fullblod og den kliniske tilstanden av pasienten overvåkes ved samtidig administrering av sirolimus og etter seponering. Dosejusteringer av sirolimus kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

- 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

[...]

Ciklosporin (CYP3A4 substrat)

[...]

Cannabidiol (P-gp-hemmer)

Det er rapportert om økte nivåer i blodet av sirolimus ved samtidig bruk av cannabidiol. I en studie med friske frivillige førte samtidig administrering av cannabidiol og en annen mTOR-hemmer administrert oralt til ca. 2,5 ganger økning i eksponering av mTOR-hemmeren i både C_{max} og AUC, på grunn av cannabidiols hemming av den intestinale efflukspumpen P-gp. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av cannabidiol og sirolimus, og bivirkninger bør overvåkes nøye. Monitorer nivåene av sirolimus i blodet og juster dosen ved behov (se pkt. 4.2 and 4.4).

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Andre legemidler og [preparatnavn]

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke effekten av [preparatnavn] og det kan derfor være nødvendig med dosejusteringer. Spesielt bør du informere legen din eller apotek hvis du bruker noen av følgende legemidler:

[...]

- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

3. Elasomeran (COVID-19 mRNA vaksine - Spikevax) – Kapillært lekkasjesyndrom (EPITT nr. 19743)

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kapillært lekkasjesyndrom (Capillary leak syndrome, CLS) oppblussing

Noen få tilfeller av oppblussing av kapillært lekkasjesyndrom (CLS) har blitt rapportert i løpet av de første dagene etter vaksinasjon med Spikevax. Helsepersonell må være klar over tegn og symptomer på CLS for og raskt kunne diagnostisere og behandle tilstanden. For personer som tidligere har hatt CLS bør vaksinasjonen planlegges i samarbeid med relevante medisinske eksperter.

Pakningsvedlegg

Advarsler og forsiktighetsregler

Kapillært lekkasjesyndrom (Capillary leak syndrome, CLS) oppblussing

Noen få tilfeller av oppblussing av kapillært lekkasjesyndrom (som fører til lekkasje av væske fra små blodårer (kapillærer) som resulterer i rask hevelse i armer og bein, plutselig vektøkning og en følelse av å skulle besvime (lavt blodtrykk)) har blitt rapportert etter vaksinasjon med Spikevax. Hvis du tidligere har hatt episoder med CLS, snakk med legen din før du blir gitt Spikevax.