



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171782/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo texto da informação do medicamento — Extratos das recomendações do PRAC relativamente aos sinais

Adotado na reunião do PRAC de 7-10 de março de 2022

A redação da informação do medicamento contida no presente documento é extraída do documento intitulado "Recomendações do PRAC relativas a sinais" que inclui o texto integral das recomendações do PRAC relativas a sinais para atualização da informação do medicamento, bem como algumas orientações gerais sobre o tratamento de sinais. Está disponível [aqui](#) (apenas na versão inglesa).

O texto novo a aditar à informação do medicamento está sublinhado. O atual texto que se pretende suprimir é ~~rasurado~~.

1. Alemtuzumab — Vitiligo (EPITT n.º 19737)

Resumo das características do medicamento

4.8. Efeitos indesejáveis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Vitiligo

Folheto informativo

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Estes são os efeitos secundários que poderá sofrer:

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- Áreas da pele que perderam cor (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. Inibidores da calcineurina para uso sistémico (ciclosporina; tacrolímus) e inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) para uso sistémico (everolímus; sirolímus; temsirolímus) – Interação medicamentosa com canabidiol conducente a inibidores da calcineurina e inibidores de mTOR, aumento dos níveis séricos e toxicidade (EPITT n.º 19614)

Tacrolímus

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Inibidores do CYP3A4

[...]

Indutores do CYP3A4

[...]

Glicoproteína P

Recomenda-se precaução em caso de coadministração de tacrolímus e fármacos que inibem a glicoproteína P, uma vez que pode ocorrer um aumento dos níveis de tacrolímus. Os níveis de tacrolímus no sangue total e o estado clínico do doente devem ser cuidadosamente monitorizados. Pode ser necessário um ajuste da dose de tacrolímus (ver secção 4.5).

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
[...]	[...]	[...]
<u>Canabidiol (inibidor da gp-P)</u>	<u>Foram notificados aumentos dos níveis sanguíneos de tacrolímus durante a utilização concomitante de tacrolímus e canabidiol. Isto pode dever-se à inibição da glicoproteína P intestinal, levando a um aumento da biodisponibilidade de tacrolímus.</u>	<u>O tacrolímus e o canabidiol devem ser coadministrados com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis. Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e ajuste a dose de tacrolímus, se necessário (ver secções 4.2 e 4.4).</u>

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

[...]

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente medicamentos com substâncias ativas como:

[...]

- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões)

Ciclosporina

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Interações

Recomenda-se precaução em caso de coadministração de ciclosporina e fármacos que aumentam ou diminuem substancialmente as concentrações plasmáticas de ciclosporina, através da inibição ou indução do CYP3A4 e/ou glicoproteína P (ver secção 4.5).

A toxicidade renal deve ser monitorizada quando se inicia a utilização de ciclosporina em conjunto com substâncias ativas que aumentam os níveis de ciclosporina ou com substâncias que apresentam sinergia nefrotóxica (ver secção 4.5). O estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Pode ser necessária a monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina e o ajuste da dose de ciclosporina.

[...]

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas

[...]

Fármacos que aumentam os níveis de ciclosporina

Todos os inibidores do CYP3A4 e/ou da glicoproteína P podem levar ao aumento dos níveis de ciclosporina.

[...]

Canabidiol (inibidor da gp-P): Foram notificados aumentos dos níveis sanguíneos de outro inibidor da calcineurina durante a utilização concomitante com canabidiol. Esta interação pode ocorrer devido à inibição do efluxo da glicoproteína P intestinal, levando a um aumento da biodisponibilidade do inibidor da calcineurina. Assim, a ciclosporina e o canabidiol devem ser coadministrados com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis. Em recetores de transplante, monitorizar as concentrações mínimas de ciclosporina no sangue total e ajustar a dose de ciclosporina, se necessário. Em doentes não transplantados, deve ser considerada a monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina, com ajuste da dose, se necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Principalmente, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes antes ou durante o tratamento com [nome do medicamento]:

[...]

- Fármacos que podem aumentar ou diminuir o nível de ciclosporina (a substância ativa de [nome do medicamento]) no seu sangue. O seu médico poderá verificar o nível de ciclosporina no sangue quando iniciar ou interromper o tratamento com outros fármacos.
 - Os fármacos que podem aumentar o nível de ciclosporina no seu sangue incluem: [...] O canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

Everolímus (Afinitor)

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Interações

Deve evitar-se a coadministração com inibidores e indutores do CYP3A4 e/ou a bomba de efluxo de múltiplos fármacos glicoproteína P (gp-P). Se a coadministração de um inibidor ou indutor moderado do CYP3A4 e/ou da gp-P não puder ser evitada, o estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Os ajustes da dose do Afinitor podem ser tidos em consideração com base na AUC prevista (ver secção 4.5).

O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4/gp-P provoca um aumento muito marcado das concentrações plasmáticas de everolímus (ver secção 4.5). Atualmente não existem dados suficientes que permitam fazer recomendações de dose nesta situação. Assim, não é recomendado o tratamento concomitante de Afinitor com inibidores potentes.²

[...]

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

[...]

Tabela 2 Efeitos de outras substâncias ativas no everolímus

Substância ativa por interação	Interação – Alteração na AUC/Cmax do Everolímus Taxa média geométrica (intervalo observado)	Recomendações respeitantes à coadministração
[...]		
<i>Inibidores moderados de CYP3A4/gp-P</i>		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 vezes (intervalo de 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 vezes (intervalo de 1,3-2,6)	Devido à variabilidade entre indivíduos, os ajustes de dose recomendados podem não ser

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.

Canabidiol (inibidor da gp-P)	AUC ↑ 2,5 vezes Cmax ↑ 2,5 vezes	ideais para todos os indivíduos, pelo que é recomendada uma monitorização cuidadosa dos efeitos secundários (ver secções 4.2 e 4.4). [...]
-------------------------------	-------------------------------------	--

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

[Nome do produto] pode afetar a forma como alguns outros medicamentos atuam. Se está a tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que [nome do medicamento], o seu médico poderá ter de alterar a dose de [nome do medicamento] ou dos outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes fatores podem aumentar o risco de efeitos secundários associados a [nome do medicamento]:

[...]

- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

Everolímus (Votubia)

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Interações

Deve evitar-se a coadministração com inibidores e indutores do CYP3A4 e/ou a bomba de efluxo de múltiplos fármacos glicoproteína P (gp-P). Se a coadministração de um inibidor ou indutor moderado do CYP3A4 e/ou da gp-P não puder ser evitada, o estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Podem ser necessários a monitorização das concentrações mínimas de everolímus e ajustes da dose de Votubia (ver secção 4.5).

O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4/gp-P provoca um aumento muito marcado das concentrações plasmáticas de everolímus (ver secção 4.5). Atualmente não existem dados suficientes que permitam fazer recomendações de dose nesta situação. Assim, não é recomendado o tratamento concomitante de Votubia com inibidores potentes.³

[...]

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

[...]

Inibidores do CYP3A4 e da gp-P que aumentam as concentrações de everolímus

[...]

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.

Tabela 2 Efeitos de outras substâncias ativas no everolímus

Substância ativa por interação	Interação – Alteração da AUC/Cmax de Everolímus Taxa média geométrica (intervalo observado)	Recomendações relativas à coadministração
[...]		
<i>Inibidores moderados de CYP3A4/gp-P</i>		
[...]	[...]	Seja prudente nos casos em que a coadministração de inibidores moderados do CYP3A4 ou inibidores da gp-P não puder ser evitada. [...]
Ciclosporina oral	[...]	
<u>Canabidiol (inibidor da gp-P)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 vezes</u> <u>Cmax ↑ 2,5 vezes</u>	

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

[Nome do produto] pode afetar a forma como alguns outros medicamentos atuam. Se está a tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que [nome do medicamento], o seu médico poderá ter de alterar a dose de [nome do medicamento] ou dos outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes fatores podem aumentar o risco de efeitos secundários associados a [nome do medicamento]:

- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

Everolímus (Certican)

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Interação com inibidores ou indutores fortes do CYP3A4 e/ou da glicoproteína P (gp-P)

A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 e/ou da bomba de efluxo de múltiplos fármacos glicoproteína P (gp-P) (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) pode aumentar os níveis de everolímus no sangue e não é recomendada a menos que o benefício seja superior ao risco.

A administração concomitante com e indutores fortes do CYP3A4 e/ou da gp-P (por exemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína) não é recomendada, a menos que o benefício seja superior ao risco.

Se não for possível evitar a administração concomitante de indutores ou inibidores do CYP3A4 e/ou da gp-P, recomenda-se que as concentrações mínimas do everolímus no sangue total e o estado clínico do doente sejam monitorizados durante a ~~são administrados concomitantemente indutores ou inibidores~~

~~da CYP3A4~~ administração concomitante com everolímus e após a sua descontinuação. Podem ser necessários ajustes da dose de everolímus (ver secção 4.5).

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

[...]

Tabela 3 Efeitos de outras substâncias ativas no everolímus

Substância ativa por interação	Interação – Alteração da AUC/Cmax de Everolímus Taxa média geométrica (intervalo observado)	Recomendações respeitantes à coadministração
[...]		
<i>Inibidores moderados de CYP3A4/gp-P</i>		
[...]	[...]	As concentrações mínimas de everolímus no sangue total devem ser monitorizadas sempre que forem administrados concomitantemente inibidores do CYP3A4/gp-P e após a sua descontinuação. [...] <u>Monitorizar cuidadosamente os efeitos indesejáveis e ajustar a dose de everolímus conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).</u>
Ciclosporina oral	[...]	
<u>Canabidiol (inibidor da gp-P)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 vezes</u> <u>Cmax ↑ 2,5 vezes</u>	

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Certos medicamentos podem afetar o modo como [nome do medicamento] atua no organismo. É muito importante que informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

[...]

- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

Temsirolímus

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

[...]

Agentes que afetam a glicoproteína P

O uso concomitante de inibidores da mTOR com inibidores da glicoproteína P (gp-P) pode aumentar os níveis de inibidores da mTOR no sangue. Recomenda-se precaução em casos de coadministração de temsirolímus com fármacos que inibem a glicoproteína P. O estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Podem ser necessários ajustes da dose de temsirolímus (ver secção 4.5).

Vacinas

[...]

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

[...]

O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, diltiazem, verapamil, claritromicina, eritromicina, aprepitante, amiodarona) deve apenas ser administrado com precaução nos doentes a receber 25 mg e deve evitar-se nos doentes a receber doses de temsirolímus mais elevadas do que 25 mg.

Canabidiol (inibidor da gp-P)

Foram comunicados aumentos dos níveis de outros inibidores da mTOR no sangue durante o uso concomitante com canabidiol. A coadministração de canabidiol com outro inibidor da mTOR administrado por via oral num estudo com voluntários saudáveis resultou num aumento da exposição ao inibidor da mTOR de aproximadamente 2,5 vezes para a C_{max} e a AUC, devido à inibição do efluxo intestinal da gp-P pelo canabidiol. Demonstrou-se que o temsirolímus é um substrato da gp-P in vitro. O canabidiol deve ser coadministrado com temsirolímus com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis e ajustando a dose de temsirolímus, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. Alguns medicamentos podem interferir com a desagregação ou o metabolismo de [nome do medicamento] e, por conseguinte, pode ser necessário o ajuste da dose de [nome do medicamento]. Em particular, deve informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

[...]

- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

Sirolímus

Resumo das características do medicamento

- 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Terapia concomitante

Isoenzimas do citocromo P450 e glicoproteína P

A coadministração de sirolímus com inibidores fortes do CYP3A4 e/ou da bomba de efluxo de múltiplos fármacos glicoproteína P (gp-P) (tais como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) pode aumentar os níveis de sirolímus no sangue e não é recomendada. ~~ou~~

Não é recomendada a coadministração com indutores fortes do CYP3A4 e/ou da gp-P (tais como a rifampicina, rifabutina).

Se não for possível evitar a coadministração de indutores ou inibidores do CYP3A4 e/ou da gp-P, recomenda-se que as concentrações de sirolímus no sangue total e o estado clínico do doente sejam monitorizados enquanto são administrados concomitantemente com sirolímus e após a sua descontinuação. Podem ser necessários ajustes da dose de sirolímus (ver secção 4.5).

- 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

[...]

Ciclosporina (substrato do CYP3A4)

[...]

Canabidiol (inibidor da gp-P)

Foram comunicados aumentos dos níveis de sirolímus no sangue durante a utilização concomitante com canabidiol. A coadministração de canabidiol com outro inibidor da mTOR administrado por via oral num estudo com voluntários saudáveis resultou num aumento da exposição ao inibidor da mTOR de aproximadamente 2,5 vezes para a C_{max} e a AUC, devido à inibição do efluxo intestinal da gp-P pelo canabidiol. O canabidiol deve ser coadministrado com sirolímus com precaução, monitorizando cuidadosamente os efeitos indesejáveis. Monitorizar os níveis de sirolímus no sangue e ajustar a dose conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Folheto informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem interferir com a ação de [nome do medicamento] e, por conseguinte, pode ser necessário um ajuste de dose de [nome do medicamento]. Em particular, deve informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

[...]

- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

3. Elasomeraan (vacina de ARNm contra a COVID-19 - Spikevax) – Síndrome de transudação capilar (EPITT n.º 19743)

Resumo das características do medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Exacerbações da síndrome de transudação capilar

Foram notificados alguns casos de exacerbações da síndrome de transudação capilar (STC) nos primeiros dias após a vacinação com Spikevax. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos sinais e sintomas da STC para reconhecer e tratar prontamente a doença. Em indivíduos com antecedentes médicos de STC, o planeamento da vacinação deve ser efetuado em colaboração com peritos médicos adequados.

Folheto informativo

2. Advertências e precauções

Exacerbações da síndrome de transudação capilar (STC)

Após a vacinação com Spikevax, foram comunicados alguns casos de exacerbações da síndrome de transudação capilar (causando fugas de líquido dos pequenos vasos sanguíneos (capilares) que resultam em inchaço rápido dos braços e pernas, aumento súbito de peso e sensação de desmaio, tensão arterial baixa). Se já teve episódios de STC anteriormente, fale com um médico antes de lhe ser administrada Spikevax.