



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022  
EMA/PRAC/171778/2022 Corr<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler

Antagna vid PRAC:s möte den 7–10 mars 2022

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet med titeln "PRAC:s rekommendationer om signaler", som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Dokumentet finns [här](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

### 1. Alemtuzumab – vitiligo (EPITT nr 19737)

#### Produktresumé

#### 4.8 Biverkningar

Hud och subkutan vävnad

Frekvensen "mindre vanliga": vitiligo

#### Bipacksedel

#### 4. Eventuella biverkningar

De biverkningar som du kan komma att uppleva är följande:

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Fläckar av hud som har förlorat sin färg (vitiligo).

---

<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. Kalcineurinhämmare för systemisk användning (ciklosporin och takrolimus) och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) för systemisk användning (everolimus, sirolimus och temsirolimus) – läkemedelsinteraktion med cannabidiol som leder till förhöjda serumnivåer av kalcineurinhämmare och mTOR-hämmare samt toxicitet (EPITT nr 19614)

### Takrolimus

#### Produktresumé

- 4.4 Varningar och försiktighet

*CYP3A4-hämmare*

[...]

*CYP3A4-inducerare*

[...]

*P-glykoprotein*

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimusdosen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (P-gp-hämmare)</u>	<u>Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.</u>	<u>Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).</u>

### Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

[...]

Tala i synnerhet om för läkare om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som innehåller aktiva substanser såsom

[...]

- Cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall).

## Ciklosporin

### Produktresumé

- 4.4 Varningar och försiktighet

#### Interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ciklosporin med läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (se avsnitt 4.5).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotoxisk synergi (se avsnitt 4.5). Patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. Övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet och justering av ciklosporindosen kan behövas.

[...]

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

#### Interaktioner med läkemedel

[...]

#### *Läkemedel som höjer ciklosporinnivån*

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein kan leda till ökad ciklosporinnivå.

[...]

Cannabidiol (P-gp-hämmare): Förhöjda nivåer av en annan kalcineurinhämmare i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Denna interaktion kan bero på hämning av utflödet av intestinalt P-glykoprotein, med ökad biotillgänglighet av kalcineurinhämmaren som följd. Samtidig administrering av ciklosporin och cannabidiol ska därför utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Hos transplanterade patienter ska dalkoncentrationerna av ciklosporin i helblod övervakas och ciklosporindosen justeras vid behov. Hos patienter som inte har genomgått transplantation ska övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet övervägas, vid behov med dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

#### Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande läkemedel före eller under behandlingen med [produktnamn]:

[...]

- Läkemedel som kan öka eller sänka nivån av ciklosporin (den aktiva substansen i [produktnamn]) i blodet. Din läkare kan behöva kontrollera ciklosporinnivån i ditt blod när du börjar eller slutar med andra läkemedel.
  - Läkemedel som kan öka ciklosporinnivån i blodet är [...] cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall).

## Everolimus (Afinitor)

### Produktresumé

- 4.4 Varningar och försiktighet

#### Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av måttliga CYP3A4 och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. D<sub>o</sub>sjusteringar av Afinitor bör övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med potenta CYP3A4/PgP – hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Afinitor och potenta hämmare.<sup>2</sup>

[...]

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[...]

Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C <sub>max</sub> Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
[...]		
<i>Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare</i>		
[...]	[...]	[...]
Ciklosporin oral	AUC ↑ 2,7 gånger (intervall 1,5–4,7) C <sub>max</sub> ↑ 1,8 gånger (intervall 1,3–2,6)	På grund av variabilitet mellan patienter är de rekommenderade dosjusteringarna eventuellt inte optimala för alla individer. Därför rekommenderas noggrann monitorering av biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4). [...]
<u>Cannabidiol (P-gp-hämmare)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 gånger</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5 gånger</u>	

<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.

## Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

[Produktnamn] kan påverka sättet som vissa andra läkemedel verkar på. Om du tar andra läkemedel på samma gång som [produktnamn] kan läkaren behöva ändra dosen av [produktnamn] eller av de andra läkemedlen. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande kan öka risken för biverkningar med [produktnamn]:

[...]

- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall)

## Everolimus (Votubia)

### Produktresumé

- 4.4 Varningar och försiktighet

Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av måttliga CYP3A4- och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. Övervakning av dalkoncentrationerna av everolimus och dosjustering av Votubia kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med potenta CYP3A4/PgP-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Votubia och potenta hämmare.<sup>3</sup>

[...]

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[...]

CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

[...]

Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/Cmax Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
[...]		
<i>Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare</i>		

<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.

[...]	[...]	Försiktighet bör iakttas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas.
Ciklosporin oralt	[...]	
<u>Cannabidiol (P-gp-hämmare)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 gånger</u> <u>Cmax ↑ 2,5 gånger</u>	
		[...]

## Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

[Produktnamn] kan påverka sättet som vissa andra läkemedel verkar på. Om du tar andra läkemedel på samma gång som [produktnamn] kan läkaren behöva ändra dosen av [produktnamn] eller av de andra läkemedlen. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande kan öka risken för biverkningar med [produktnamn]:

- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall).

## Everolimus (Certican)

### Produktresumé

- 4.4 Varningar och försiktighet

Interaktion med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP)

Samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4-hämmare och/eller P-glykoprotein (PgP) (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och ritonavir) kan öka nivåerna av everolimus i blodet och rekommenderas inte såvida inte nyttan är större än risken.

Samtidig administrering med ~~och~~ starka inducerare av CYP3A4 och/eller PgP (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin och fenytoin) rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger risken.

Om samtidig administrering av inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller PgP inte kan undvikas rekommenderas det Det att dalkoncentrationerna av everolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd övervakas under ~~närhelst inducerare eller hämmare av CYP3A4~~ samtidig administrering med everolimus och efter att de har satts ut. Everolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.5).

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[...]

Tabell 3 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/Cmax Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
[...]		

Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare		
[...]	[...]	Dalkoncentrationerna av everolimus i helblod ska övervakas varje gång hämmare av CYP3A4/PgP administreras samtidigt och efter utsättning.  [...] <u>Övervaka biverkningar noga och justera everolimusdosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).</u>
Ciklosporin oralt	[...]	
<u>Cannabidiol (P-gp-hämmare)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 gånger</u> <u>Cmax ↑ 2,5 gånger</u>	

## Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka sättet som [produktnamn] verkar på. Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

[...]

- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall)

## Temsirolimus

### Produktresumé

- 4.4 Varningar och försiktighet

Medel som hämmar CYP3A-metabolism

[...]

#### Medel som påverkar P-glykoprotein

Samtidig användning av mTOR-hämmare med hämmare av P-glykoprotein (P-gp) kan öka nivån av mTOR-hämmare i blodet. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av temsirolimus och läkemedel som hämmar P-glykoprotein. Patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. Temsirolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Vaccinationer

[...]

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Medel som hämmar CYP3A-metabolism

[...]

Samtidig behandling med medelstarka CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, verapamil, klaritromycin, erytromycin, aprepitant, amiodaron) ska endast ges med försiktighet till patienter som får 25 mg och bör undvikas till patienter som får temsirolimusdoser över 25 mg.

#### Cannabidiol (P-gp-hämmare)

Förhöjda nivåer av andra mTOR-hämmare i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Samtidig administrering av cannabidiol och en annan oralt administrerad mTOR-hämmare i en studie med friska frivilliga ledde till att exponeringen för mTOR-hämmaren ökade cirka 2,5 gånger för både C<sub>max</sub> och AUC, på grund av cannabidiols hämning av utflödet av intestinalt P-gp. Temsirolimus visades vara ett substrat för P-gp in vitro. Samtidig administrering av cannabidiol med temsirolimus ska utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar och justering av temsirolimusdosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **Bipacksedel**

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Vissa läkemedel kan störa nedbrytningen (metabolismen) av [produktnamn] och därför kan dosjustering av [produktnamn] krävas. Speciellt viktigt är att du informerar din läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande:

[...]

- Cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall).

### **Sirolimus**

#### **Produktresumé**

- 4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med andra läkemedel

#### Cytokrom P450-isoenzymer och P-glykoprotein

Samtidig administrering av sirolimus och starka hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (P-gp) (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) kan öka nivåerna av sirolimus i blodet och rekommenderas inte. eller

Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och/eller P-gp (t.ex. rifampin, rifabutin) rekommenderas inte.

Om samtidig administrering av inducerare eller hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp inte kan undvikas rekommenderas det att dalkoncentrationerna av sirolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd övervakas under samtidig administrering med sirolimus och efter att de har satts ut. Sirolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.5).

- 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[...]



Ciklosporin (CYP3A4-substrat)

[...]

Cannabidiol (P-gp-hämmare)

Förhöjda nivåer av sirolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Samtidig administrering av cannabidiol och en annan oralt administrerad mTOR-hämmare i en studie med friska frivilliga ledde till att exponeringen för mTOR-hämmaren ökade cirka 2,5 gånger för både Cmax och AUC, på grund av cannabidiols hämning av utflödet av intestinalt P-gp. Samtidig administrering av cannabidiol med sirolimus ska utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka nivåerna av sirolimus i blodet och justera dosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **Bipacksedel**

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa mediciner kan störa effekten av [produktnamn] och därför kan dosjustering av [produktnamn] behöva göras. Särskilt viktigt är det att din läkare eller apotekspersonal får veta om du använder något av följande medel:

[...]

- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall).

## **3. Elasomeran (mRNA-vaccin mot covid-19 – Spikevax) – kapillärläckagesyndrom (EPITT nr 19743)**

### **Produktresumé**

4.4 Varningar och försiktighet

Återkommande kapillärläckagesyndrom

Ett fåtal fall av återkommande kapillärläckagesyndrom har rapporterats under de första dagarna efter vaccination med Spikevax. Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara medvetna om tecken och symtom på kapillärläckagesyndrom för att snabbt kunna upptäcka och behandla tillståndet. Hos personer som tidigare har haft kapillärläckagesyndrom ska vaccination planeras i samråd med lämpliga medicinska experter.

### **Bipacksedel**

2. Varningar och försiktighet

Återkommande kapillärläckagesyndrom

Ett fåtal fall av återkommande kapillärläckagesyndrom hos personer som tidigare haft kapillärläckagesyndrom (vätskeläckage från små blodkärl [kapillärer] som leder till snabb svullnad i armar och ben, plötslig viktökning och svimningskänsla samt lågt blodtryck) har rapporterats efter

vaccination med Spikevax. Om du tidigare har haft episoder av kapillärläckagesyndrom, tala med en läkare innan du får Spikevax.