



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171775/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny ordlyd af produktinformation – uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler

Vedtaget på PRAC's møde den 7.-10. marts 2022

Ordlyden til opdatering af produktinformationen i dette dokument er et uddrag af dokumentet "PRAC's anbefalinger om signaler", der indeholder den fulde tekst til PRAC's anbefalinger for ajourføring af produktinformationen og visse generelle retningslinjer for håndtering af signaler. Den kan ses [her](#) (kun på engelsk).

Ny tekst, der skal tilføjes i produktinformationen, er understreget. Nuværende tekst, der skal slettes, er gennemstreget.

1. Alemtuzumab – Vitiligo (EPITT nr. 19737)

Produktresumé

4.8. Bivirkninger

Hud og subkutane væv

Hyppighed "Ikke almindelig": Vitiligo

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Du kan komme ud for følgende bivirkninger:

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hudområder, der har mistet farve (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. Calcineurinhæmmere til systemisk brug (ciclosporin, tacrolimus) og hæmmere af det mammale mål for rapamycin (mTOR-hæmmere) til systemisk brug (everolimus, sirolimus, temsirolimus) – Lægemiddelinteraktion med cannabidiol medfører forhøjet serumniveau og toksicitet af calcineurinhæmmere og mTOR-hæmmere (EPITT nr. 19614)

Tacrolimus

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CYP3A4-hæmmere

[...]

CYP3A4-induktorer

[...]

P-glykoprotein

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af tacrolimus med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein, da dette kan medføre en stigning i indholdet af tacrolimus. Indholdet af tacrolimus i fuldblod og patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af tacrolimus (se pkt. 4.5).

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddel/stofklasse eller navn	Virkning af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med andre lægemidler
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (Pgp-hæmmer)</u>	<u>Ved samtidig anvendelse af tacrolimus med cannabidiol er der rapporteret om forhøjet indhold af tacrolimus i blodet. Dette kan skyldes øget biotilgængelighed af tacrolimus som følge af hæmning af det intestinale P-glykoprotein.</u>	<u>Ved samtidig administration af tacrolimus og cannabidiol bør der udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg tacrolimus-dal-koncentrationen i fuldblod, og juster om nødvendigt dosen af tacrolimus (se pkt. 4.2 og 4.4).</u>

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [produktnavn]

[...]

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du bruger eller for nylig har brugt lægemidler med aktive stoffer som:

[...]

- Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald)

Ciclosporin

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Interaktioner

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af ciclosporin med lægemidler, som øger eller reducerer plasmakoncentrationen af ciclosporin væsentligt gennem hæmning eller induktion af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (se pkt. 4.5).

Nyretoksicitet bør overvåges, når ciclosporin initieres sammen med aktive stoffer, der øger ciclosporinniveauet, eller med stoffer, der udviser nefrotoksisk synergi (se pkt. 4.5). Patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at overvåge indholdet af ciclosporin i blodet og justere dosen af ciclosporin.

[...]

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelinteraktioner

[...]

Lægemidler, der øger ciclosporinniveauet

Alle hæmmere af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein kan medføre en stigning i ciclosporinniveauet.

[...]

Cannabidiol (Pgp-hæmmer): Der er rapporteret om en stigning i indholdet af en anden calcineurinhæmmer i blodet ved samtidig anvendelse med cannabidiol. Denne interaktion kan skyldes hæmning af den intestinale effluks af P-glykoprotein, som medfører øget biotilgængelighed af calcineurinhæmmeren. Ved samtidig administration af ciclosporin og cannabidiol bør der derfor udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Hos transplanterede patienter bør ciclosporin-dal-koncentrationen i fuldblod overvåges, og dosen af ciclosporin om nødvendigt justeres. Hos ikke-transplanterede patienter bør det overvejes at overvåge niveauet af ciclosporin i blodet og om nødvendigt justere dosen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [produktnavn]

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger et eller flere af følgende lægemidler før eller under behandlingen med [produktnavn]:

[...]

- Lægemidler, der kan øge eller nedsætte niveauet af ciclosporin (det aktive stof i [produktnavn]) i blodet. Lægen vil muligvis kontrollere niveauet af ciclosporin i dit blod, når du begynder på eller stopper behandlingen med andre lægemidler.
 - Lægemidler, der kan øge niveauet af ciclosporin i dit blod, omfatter: [...] Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Everolimus (Afinitor)

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Interaktioner

Samtidig administration med hæmmere eller induktorer af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (Pgp) bør undgås. Hvis samtidig administration af en moderat CYP3A4- og/eller Pgp-hæmmer eller -induktor ikke kan undgås, bør patientens kliniske tilstand overvåges tæt. kan det Det kan overvejes at foretage dosisjusteringer af Afinitor baseret på forventet AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med potente CYP3A4/Pgp-hæmmere resulterer i dramatisk øgede plasmakoncentrationer af everolimus (se pkt. 4.5). Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at tillade dosisanbefalinger i denne situation. Derfor frarådes samtidig behandling med Afinitor og potente hæmmere.²

[...]

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[...]

Tabel 2 Andre aktive stoffers effekt på everolimus

Aktivt stof per interaktion	Interaktion – Ændring i everolimus AUC/C _{max} Geometrisk gennemsnitsratio (observeret interval)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med andre lægemidler
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/Pgp-hæmmere</i>		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporin oral	AUC ↑2,7 gange (interval 1,5-4,7), C _{max} ↑1,8 gange (interval 1,3-2,6)	Pga. variabiliteten mellem personer er den anbefalede dosis ikke optimal for alle individer, og det anbefales derfor, at bivirkninger monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.2 og 4.4). [...]
<u>Cannabidiol (Pgp-hæmmer)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 gange</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 gange</u>	

² This paragraph from the [PRAC recommendation on Afinitor](#) had been omitted in the initial document published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [produktnavn]

[Produktnavn] kan have indflydelse på, hvordan andre lægemidler virker. Hvis du bruger andre lægemidler samtidig med [produktnavn], skal din læge måske ændre dosen af [produktnavn] eller det andet lægemiddel. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Følgende kan øge risikoen for bivirkninger med [produktnavn]:

[...]

- Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Everolimus (Votubia)

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Interaktioner

Samtidig administration med hæmmere eller induktorer af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (Pgp) bør undgås. Hvis samtidig administration af en moderat CYP3A4- og/eller Pgp-hæmmer eller -induktor ikke kan undgås, bør patientens kliniske tilstand overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at overvåge everolimus-dal-koncentrationen og justere dosen af Votubia (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med potente CYP3A4/Pgp-hæmmere resulterer i dramatisk øgede plasmakoncentrationer af everolimus (se pkt. 4.5). Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at tillade dosisanbefalinger i denne situation. Derfor frarådes samtidig behandling med Votubia og potente hæmmere.³

[...]

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[...]

CYP3A4- og Pgp-hæmmere øger koncentrationen af everolimus

[...]

Tabel 2 Andre aktive stoffers effekt på everolimus

Aktivt stof per interaktion	Interaktion – Ændring i everolimus AUC/C _{max} Geometrisk gennemsnitsratio (observeret interval)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med andre lægemidler
[...]		
<i>Moderate</i> CYP3A4/Pgp-hæmmere		

³ This paragraph from the [PRAC recommendation on Votubia](#) had been omitted in the initial document published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

[...]	[...]	Der bør udvises forsigtighed, når samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere eller Pgp-hæmmere ikke kan undgås. [...]
Ciclosporin oral	[...]	
<u>Cannabidiol (Pgp-hæmmer)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 gange</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 gange</u>	

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produkt navn]

Brug af anden medicin sammen med [produkt navn]

[Produkt navn] kan have indflydelse på, hvordan andre lægemidler virker. Hvis du bruger andre lægemidler samtidig med [produkt navn], skal din læge måske ændre dosen af [produkt navn] eller det andet lægemiddel. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Følgende kan øge risikoen for bivirkninger med [produkt navn]:

- Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Everolimus (Certican)

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Interaktion med stærke hæmmere eller induktorer af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (Pgp)

Samtidig administration med stærke hæmmere af CYP3A4 og/eller hæmmere af *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (Pgp) (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) kan øge indholdet af everolimus i blodet og frarådes derfor, medmindre fordelene opvejer risikoen.

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A4 og/eller Pgp (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenytoin) frarådes, medmindre fordelene opvejer risikoen.

Hvis samtidig administration af induktorer eller hæmmere af CYP3A4 og/eller Pgp ikke kan undgås, anbefales det at overvåge everolimus-dal-koncentrationen i fuldblod og patientens kliniske tilstand, mens de administreres sammen med everolimus, og efter at de er seponeret. Det kan være nødvendigt at justere dosen af everolimus (se pkt. 4.5).

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[...]

Tabel 3 Andre aktive stoffers effekt på everolimus

Aktivt stof per interaktion	Interaktion – Ændring i everolimus AUC/C _{max}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med andre lægemidler

	Geometrisk gennemsnitsratio (observeret interval)	
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/Pgp-hæmmere</i>		
[...]	[...]	Everolimus-dal-koncentrationen i fuldblod bør overvåges, når der samtidig administreres hæmmere af CYP3A4/Pgp, og efter at de er seponeret. [...] <u>Overvåg patienten tæt for bivirkninger, og juster dosen af everolimus efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).</u>
Ciclosporin oral	[...]	
<u>Cannabidiol (Pgp-hæmmer)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 gange</u> <u>C_{max} ↑ 2,5 gange</u>	

Indlægseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [produktnavn]

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også lægemidler, som fås uden recept. Visse lægemidler kan have indflydelse på, hvordan [produktnavn] virker i kroppen. Tal derfor med lægen, hvis du bruger et eller flere af følgende lægemidler:

[...]

- Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Temsirolimus

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Stoffer, der hæmmer CYP3A-metabolismen

[...]

Stoffer, der påvirker P-glykoprotein

Anvendelse af mTOR-hæmmere sammen med hæmmere af P-glykoprotein (Pgp) kan øge indholdet af mTOR-hæmmere i blodet. Der bør udvises forsigtighed, når temsirolimus administreres sammen med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein. Patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af temsirolimus (se pkt. 4.5).

Vaccinationer

[...]

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der hæmmer CYP3A-metabolismen

[...]

Moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. diltiazem, verapamil, clarithromycin, erythromycin, aprepitant, amiodaron) bør kun med forsigtighed administreres til patienter, der får 25 mg temsirolimus, og bør undgås hos patienter, der får temsirolimus i højere doser end 25 mg.

Cannabidiol (Pgp-hæmmer)

Der er rapporteret om forhøjet indhold i blodet af andre mTOR-hæmmere, når de anvendes sammen med cannabidiol. I et studie blandt raske frivillige medførte samtidig administration af cannabidiol med en anden oralt administreret mTOR-hæmmer en stigning i eksponeringen for mTOR-hæmmeren på ca. 2,5 gange for både C_{max} og AUC som følge af cannabidiols hæmning af den intestinale Pgp-effluks. Temsirolimus er påvist at være et substrat for Pgp in vitro. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af cannabidiol med temsirolimus, idet bivirkningerne overvåges nøje, og dosen af temsirolimus justeres efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af anden medicin sammen med [produktnavn]

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke kroppens nedbrydning eller omsætning af [produktnavn]. Det kan derfor være nødvendigt at tilpasse dosen af [produktnavn]. Du bør især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

[...]

- Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Sirolimus

Produktresumé

- 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig behandling

Cytokrom P450-isoenzymer og P-glykoprotein

Samtidig administration af sirolimus med stærke hæmmere af CYP3A4 og/eller Multidrug efflux pump P-glykoprotein (Pgp) (såsom ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) frarådes, da dette kan øge sirolimusniveauet i blodet. eller

Samtidig administration med stærke induktorer af CYP3A4 og/eller Pgp (såsom rifampin, rifabutin) frarådes.

Hvis samtidig administration af induktorer eller hæmmere af CYP3A4 og/eller Pgp ikke kan undgås, anbefales det at overvåge sirolimus-dal-koncentrationen i fuldblod og patientens kliniske tilstand, mens

de administreres sammen med sirolimus, og efter at de er seponeret. Det kan være nødvendigt at justere dosen af sirolimus (se pkt. 4.5).

- 4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[...]

Ciclosporin (CYP3A4-substrat)

[...]

Cannabidiol (Pgp-hæmmer)

Der er rapporteret om forhøjet sirolimusniveau i blodet ved anvendelse sammen med cannabidiol. I et studie blandt raske frivillige medførte samtidig administration af cannabidiol med en anden oralt administreret mTOR-hæmmer en stigning i eksponeringen for mTOR-hæmmeren på ca. 2,5 gange for både C_{max} og AUC som følge af cannabidiols hæmning af den intestinale Pgp-effluks. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af cannabidiol med sirolimus, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg sirolimusniveauet i blodet, og juster dosen efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af [produktnavn]. Det kan derfor være nødvendigt at tilpasse dosen af [produktnavn]. Du bør især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

[...]

- Cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

3. Elasomeran (covid-19-mRNA-vaccine – Spikevax) – Kapillærlækagesyndrom (EPITT nr. 19743)

Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Oplussen af kapillærlækagesyndrom

Der er indberettet enkelte tilfælde af oplussen af kapillærlækagesyndrom i de første dage efter vaccination med Spikevax. Sundhedspersoner bør være opmærksomme på tegn og symptomer på kapillærlækagesyndrom for straks at kunne opdage og behandle tilstanden. Hos personer med kapillærlækagesyndrom i anamnesen bør planlægning af vaccination ske i samarbejde med relevante lægelige sagkyndige.

Indlægsseddel

2. Advarsler og forsigtighedsregler

Opblussen af kapillærlækagesyndrom

Der er indberettet enkelte tilfælde af opblussen af kapillærlækagesyndrom (væskeudsivning fra små blodkar, der medfører hurtig hævelse af arme og ben, pludselig vægtforøgelse, svimmelhed og lavt blodtryk) efter vaccination med Spikevax. Hvis du tidligere har haft episoder med kapillærlækagesyndrom, bør du tale med en læge, før du får Spikevax.