



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171789/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Új kísérőirat-szövegezés – Kivonatok a PRAC szignálokkal kapcsolatos ajánlásaiból

A PRAC 2022. március 7–10-i ülésén elfogadva

Az ebben a dokumentumban található kísérőiratokhoz kidolgozott szövegek „A PRAC ajánlái a szignálokkal kapcsolatban” című dokumentumból származnak, amely a PRAC kísérőiratok frissítésével kapcsolatos ajánlásainak teljes szövegét, valamint a szignálok kezelésével kapcsolatos általános iránymutatást tartalmaz. A teljes szöveg [itt](#) található (csak angolul).

Az újonnan a kísérőiratokhoz adandó szövegrészek aláhúzással vannak megjelölve. A törlésre jelölt jelenleg létező szövegrészek ~~áthúzással~~ vannak megjelölve.

1. Alemtuzumab – Vitiligo (EPITT-szám: 19737)

Alkalmazási előírás

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

„Nem gyakori” gyakoriság: Vitiligo

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatásokat észlelheti:

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A bőr foltokban jelentkező színvesztése (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. Kalcineurin-inhibitorok szisztémás alkalmazásra (ciklosporin; takrolimusz), valamint szisztémás alkalmazásra szánt mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátlók (everolimusz; szirolimusz; temszirolimusz) – A kalcineurin-inhibitorok és az mTOR-gátlók szérum szintjének emelkedését és toxicitást okozó gyógyszerkölsönhatás kannabidiollal (EPITT-szám: 19614)

Takrolimusz

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

CYP3A4-inhibitorok

[...]

CYP3A4-induktorok

[...]

P-glikoprotein

Körültekintéssel kell eljárni a takrolimusz és P-glikoprotein-gátló gyógyszerek együttadásakor, mivel megemelkedhet a takrolimusz vérszintje. Szorosan monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét a teljes vérben és a beteg klinikai állapotát. Szükség lehet a takrolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

- 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
[...]	[...]	[...]
<u>Kannabidiol (P-gp-inhibitor)</u>	<u>A takrolimusz és a kannabidiol együttes alkalmazása során a takrolimusz vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Ez az intestinalis P-glikoprotein gátlásának tulajdonítható, ami a takrolimusz biohasznosulásának fokozódásához vezet.</u>	<u>A takrolimuszt és a kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni, szorosan monitorozva a mellékhatásokat. Monitorozza a takrolimusz teljes vérben mért mélyponti koncentrációját, és szükség esetén módosítsa a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 és 4.4 pont).</u>

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

[...]

Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg kezelőorvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

[...]

- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják)

Ciklosporin

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kölcsönhatások

Elővigyázatosság szükséges, amikor a ciklosporint olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyek a CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein gátlásán vagy indukcióján keresztül lényegesen növelik vagy csökkentik a ciklosporin plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A renalis toxicitást monitorozni kell, amikor a ciklosporint olyan hatóanyagokkal együtt kezdik el alkalmazni, amelyek növelik a ciklosporin-szintet, vagy olyan hatóanyagokkal, amelyek nephrotoxicus szinergizmust mutatnak (lásd 4.5 pont). A beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Szükség lehet a ciklosporin vérszintjének monitorozására és a ciklosporin dózisának módosítására.

[...]

- 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölcsönhatások

[...]

A ciklosporin szintjét növelő gyógyszerek

Minden CYP3A4- és/vagy P-glikoprotein-inhibitor emelkedett ciklosporinszinthez vezethet.

[...]

Kannabidiol (P-gp-inhibitor): Egy másik kalcineurin-inhibitor vérszintjének emelkedéséről számoltak be kannabidiollal történő egyidejű alkalmazás kapcsán. Ez a kölcsönhatás az intestinalis P-glikoprotein-efflux gátlásának tulajdonítható, ami a kalcineurin-inhibitor biohasznosulásának fokozódásához vezet. Emiatt a ciklosporint és a kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni, szorosan monitorozva a mellékhatásokat. Transzplantált betegeknek monitorozni kell a ciklosporin mélyponti koncentrációit a teljes vérben, és szükség esetén módosítani kell a ciklosporin dózisát. Nem transzplantált betegeknek mérlegelni kell a ciklosporin vérszintjének monitorozását és szükség esetén a dózis módosítását (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Legfőképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a [gyógyszer neve]-kezelés előtt vagy alatt az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

[...]

- Olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik vagy csökkenthetik a ciklosporin (a(z) [gyógyszer neve] hatóanyaga) szintjét a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizheti a ciklosporin szintjét az Ön vérében, amikor más gyógyszerekkel végzett kezelést kezd vagy azt abbahagyja.
 - Azok a gyógyszerek, amelyek növelhetik a ciklosporin szintjét az Ön vérében, a következők lehetnek: [...] kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Everolimusz (Afinitor)

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyógyszerkölsönhatások

CYP3A4 és/vagy a multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (P-gP) -inhibitorok és -induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a közepesen erős CYP3A4 és/vagy P-gP-inhibitorokkal vagy -induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. M²érlegelni lehet az Afinitor dózisának módosítását a becsült AUC-érték alapján (lásd 4.5 pont).

Az erős CYP3A4/PgP-inhibitorokkal történő együttadás az everolimusz plazmakoncentrációjának nagymértékű emelkedését eredményezi (lásd 4.5 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat adagolási ajánlások kidolgozására ebben a helyzetben. Ezért az Afinitor és az erős inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.²

[...]

- 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[...]

2. táblázat: Egyéb hatóanyagok hatása az everolimuszra

Kölsönhatásonként csoportosított hatóanyagok	Kölsönhatás – Everolimusz AUC/C _{max} változás Mértani közép arány (észlelt tartomány)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
[...]		
<i>Közepesen erős CYP3A4/P-gP-inhibitorok</i>		
[...]	[...]	[...]
Ciklosporin, <i>per os</i>	AUC ↑2,7-szeres (szélső értékek: 1,5–4,7) C _{max} ↑1,8-szeres (szélső értékek: 1,3–2,6)	Az egyének közötti variabilitás következtében a javasolt dózismódosítás lehet, hogy nem minden egyén esetében optimális, ezért a

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.

Kannabidiol (P-gp-inhibitor)	AUC ↑ 2,5-szeres C _{max} ↑ 2,5-szeres	mellékhatások szoros monitorozása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont). [...]
------------------------------	---	--

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

A(z) [gyógyszer neve] befolyásolhatja néhány más gyógyszer működését. Ha Ön a(z) [gyógyszer neve]-val/-vel egyidőben más gyógyszereket is szed, lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a(z) [gyógyszer neve] vagy a többi gyógyszer adagját. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak növelhetik a(z) [gyógyszer neve] mellett kialakuló mellékhatások kockázatát:

[...]

- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Everolimusz (Votubia)

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyógyszerkölcsönhatások

CYP3A4 és/vagy a multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (P-gP) -inhibitorok és -induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a közepesen erős CYP3A4 és/vagy P-gP-inhibitorokkal vagy -induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Az everolimusz mélyponti koncentrációjának monitorozására és a Votubia dózisának módosítására lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Az erős CYP3A4/PgP-inhibitorokkal történő együttadás az everolimusz plazmakoncentrációjának nagymértékű emelkedését eredményezi (lásd 4.5 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat adagolási ajánlások kidolgozására ebben a helyzetben. Ezért a Votubia és az erős inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.³

[...]

- 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

[...]

Az everolimusz koncentrációját emelő CYP3A4- és P-gP-inhibitorok

[...]

2. táblázat: Egyéb hatóanyagok hatása az everolimuszra

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.

Kölcsönhatásonként csoportosított hatóanyagok	Kölcsönhatás – Everolimusz AUC/C _{max} -változás Mértani közép arány (észlelt tartomány)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
[...]		
<i>Közepesen erős CYP3A4/P-gP-inhibitorok</i>		
[...]	[...]	Elővigyázatosság szükséges, ha a közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy P-gP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem kerülhető el. [...]
Ciklosporin, <i>per os</i>	[...]	
<u>Kannabidiol (P-gp-inhibitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-szeres</u> <u>C_{max} ↑ 2,5-szeres</u>	

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

A(z) [gyógyszer neve] befolyásolhatja néhány más gyógyszer működését. Ha Ön a(z) [gyógyszer neve]-val/-vel egyidőben más gyógyszereket is szed, lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a(z) [gyógyszer neve] vagy a többi gyógyszer adagját. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak növelhetik a(z) [gyógyszer neve] mellett kialakuló mellékhatások kockázatát:

- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Everolimusz (Certican)

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kölcsönhatás erős CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein (P-gP) -inhibitorokkal vagy -induktorokkal

Erős CYP3A4-gátló és/vagy multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (P-gP) -inhibitor gyógyszerekkel (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir) történő együttadás növelheti az everolimusz vérszintjét, így ez nem javasolt, kivéve, ha a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat.

Erős és CYP3A4- és/vagy P-gP-induktor gyógyszerekkel (például rifampicinnel, rifabutinnal, karbamazepinnel, fenitoinnal) történő együttadás nem javasolt, kivéve, ha a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat.

Ha nem kerülhető el a CYP3A4- és/vagy a P-gP-induktorok vagy -inhibitorok egyidejű alkalmazása, javasolt monitorozni az everolimusz teljes vérben mért mélyponti koncentrációit és a beteg klinikai állapotát, amíg ezeket a gyógyszereket minden esetben, amikor CYP3A4 induktorait vagy inhibitorait az everolimusszal egyidejűleg alkalmazzák, és a kezelés abbahagyását követően is. Szükség lehet az everolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

- 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[...]

3. táblázat: Más hatóanyagok everolimuszra gyakorolt hatásai

Hatóanyag interakció szerint	Kölcsönhatás – Az Everolimus AUC/C _{max} -ban bekövetkezett változása Geometriai átlag arány (megfigyelt tartomány)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
[...]	[...]	[...]
<i>Közepesen erős CYP3A4-/P-gP-inhibitorok</i>		
[...]	[...]	Az everolimusz mélyponti koncentrációit monitorozni kell a teljes vérben, valahányszor CYP3A4-/P-gP-inhibitorokkal egyidejűleg alkalmazzák, valamint azok abbahagyása után. [...] <u>Szorosan monitorozni kell a mellékhatásokat, és szükség esetén módosítani kell az everolimusz dózist (lásd 4.2 és 4.4 pont).</u>
Ciklosporin, <i>per os</i>	[...]	
<u>Kannabidiol (P-gp-inhibitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-szeres</u> <u>C_{max} ↑ 2,5-szeres</u>	

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a(z) [gyógyszer neve] hatását a szervezetben. Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek közül bármelyiket alkalmazza:

[...]

- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Temszirolimusz

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A CYP3A-metabolizmust gátló szerek

[...]

A P-glikoproteinre hatással lévő anyagok

Az mTOR-inhibitorok és a P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorok egyidejű alkalmazása növelheti az mTOR-inhibitorok vérszintjét. A temsirolimusz és a P-glikoproteint gátló gyógyszerek együttes alkalmazásakor körültekintéssel kell eljárni. A beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Szükség lehet a temsirolimusz dózisének módosítására (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

[...]

- 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A CYP3A-metabolizmust gátló szerek

[...]

Közepesen erős CYP3A4-gátlókkal (pl. diltiazem, verapamil, klaritromicin, eritromicin, aprepitant, amiodaron) történő egyidejű kezelés csak körültekintéssel végezhető 25 mg-ot kapó betegeknél, és kerülendő a 25 mg-nál nagyobb temsirolimusz-dózist kapó betegeknél.

Kannabidiol (P-gp-inhibitor)

A kannabidiollal történő egyidejű alkalmazás során más mTOR-inhibitorok vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Egy egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatban a kannabidiol más orális mTOR-inhibitorral történő együttes alkalmazása körülbelül 2,5-szeresére növelte az mTOR-inhibitor expozícióját, mind a C_{max} , mind az AUC tekintetében, mivel a kannabidiol gátolja az intestinalis P-gp effluxot. *In vitro* kimutatták, hogy a temsirolimusz a P-gp szubsztrátja. A kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni temsirolimusszal, szorosan monitorozni kell a mellékhatásokat, és szükség esetén módosítani kell a temsirolimusz dózisének (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a(z) [gyógyszer neve] lebomlását vagy anyagcseréjét, ezért szükség lehet a(z) [gyógyszer neve] adagjának módosítására. Különösen arról kell tájékoztatnia a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi:

[...]

- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Szirolimusz

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Egyidejű kezelés

Citokróm P450 izoenzimek és P-glikoprotein

A szirolimusz erős CYP3A4-inhibitorokkal és/vagy multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (P-gp) - inhibitorokkal (például ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin vagy klaritromicin) történő együttes alkalmazása növelheti a szirolimusz vérszintjét, ezért nem javasolt. ~~vagy~~

Erős CYP3A4- és/vagy P-gp-induktorokkal (például rifampin, rifabutin) történő együttes alkalmazása nem javasolt.

Ha a CYP3A4- és/vagy P-gp-induktorok vagy -inhibitorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, javasolt a szirolimusz mélyponti koncentrációinak monitorozása a teljes vérben, valamint a beteg klinikai állapotának monitorozása mindaddig, amíg ezeket a gyógyszereket a szirolimusszal egyidejűleg alkalmazzák, továbbá a kezelés abbahagyását követően is. Szükség lehet a szirolimusz dózisének módosítására (lásd 4.5 pont).

- 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

[...]

Ciklosporin (CYP3A4-szubsztrát)

[...]

Kannabidiol (P-gp-inhibitor)

Kannabidiol egyidejű alkalmazása során a szirolimusz vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Egy egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatban a kannabidiol más orális mTOR-inhibitorral történő együttes alkalmazása körülbelül 2,5-szeresére növelte az mTOR-inhibitor expozícióját, mind a C_{max} , mind az AUC tekintetében, mivel a kannabidiol gátolja az intestinalis P-gp effluxot. A kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni szirolimusszal, a mellékhatások szoros monitorozása mellett. Monitorozni kell a szirolimusz vérszintjét és szükség esetén módosítani kell a dózist (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a(z) [gyógyszer neve] hatását, ezért a(z) [gyógyszer neve] adagjának módosítását tehetik szükségessé. Különösen akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerésszel, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

[...]

- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

3. Elaszomerán (COVID-19 mRNS vakcina - Spikevax) – Kapilláriszivárgás-szindróma (EPITT-szám: 19743)

Alkalmazási előírás

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kapilláriszivárgás-szindróma fellángolásai

Néhány esetben a kapilláriszivárgás-szindróma (CLS) fellángolásáról számoltak be a Spikevax alkalmazása utáni első napokban. Az egészségügyi szakembereknek tisztában kell lenniük a CLS jeleivel és tüneteivel, hogy azonnal felismerjék és kezeljék a kórképet. Azoknál a személyeknél, akik kórtörténetében CLS szerepel, a vakcinációt megfelelő egészségügyi szakértő bevonásával meg kell tervezni.

Betegtájékoztató

2. Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kapilláriszivárgás-szindróma fellángolásai

Néhány esetben a kapilláriszivárgás-szindróma (a kis vérerekből [kapillárisokból] a folyadék szivárgását okozó állapot, ami a kar és a láb gyors duzzadását, hirtelen testtömeg-gyarapodást és ájulásérzést, alacsony vérnyomást okoz) fellángolásáról számoltak be a Spikevax beadását követően. Ha Önnek korábban volt már előfordult kapilláriszivárgás-szindróma, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek a Spikevax-ot.