



14 July 2022  
EMA/PRAC/191048/2022 Corr<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nýr texti fyrir lyfjaupplýsingar – Útdráttur úr ráðleggingum PRAC vegna ræsimerkja

Samþykkt á fundi PRAC 7.-10. mars 2022

Textinn í þessu skjali fyrir lyfjaupplýsingar er útdráttur úr skjali sem nefnist 'PRAC ráðleggingar vegna ræsimerkja (*PRAC recommendations on signals*)' en í því skjali er heildartexti með ráðleggingum PRAC um uppfærslu á lyfjaupplýsingum ásamt almennum leiðbeiningum um hvernig skuli afgreiða ræsimerki. Skjalið er hægt að nálgast [hér](#) (aðeins á ensku).

Nýr texti sem bæta á við lyfjaupplýsingar er undirstrikaður. Texti sem á að eyða er ~~yfirstrikaður~~.

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

#### Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8. Aukaverkanir

Húð og undirhúð

Tíðni sjaldgæfar: Skjallblettur

#### Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Þetta eru aukaverkanirnar sem geta komið fram:

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blettir á húðinni sem hafa misst lit (skjallblettur)

<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. Calcíneurínhemlar til altækrar notkunar (cíclosporín; takrólímus) og mTOR (mammalian target of rapamycin) hemlar til altækrar notkunar (everolímus; sirolímus; temsirolímus) – Lyfjamilliverkun við kannabídíól sem leiðir til aukningar á gildum calcíneurín- og mTOR hemla í sermi og eiturhrifa (EPITT nr. 19614)

### Takrólímus

#### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

CYP3A4 hemlar

[...]

CYP3A4 virkjar

[...]

P-glýkóprótein

Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamlar P-glýkópróteini vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

- 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
[...]	[...]	[...]
<u>Kannabídíól (P-gp hemill)</u>	<u>Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði við samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glýkópróteini í þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.</u>	<u>Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti takrólímus ef þörf er á (sjá kafla 4.2 og 4.4).</u>

### Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

[...]

Einkum skaltu segja læknum ef þú ert að nota eða hefur nýlega notað lyf svo sem:

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á floqum)

## Ciclosporin

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar þegar ciclosporin er gefið samhliða lyfjum sem valda marktækri aukningu eða minnkun á plasmabéttni ciclosporins með því að hamla eða virkja CYP3A4 og/eða P-glýkóprótein (sjá kafla 4.5).

Hafa skal eftirlit með eiturverkunum á nýru þegar meðferð er hafin með ciclosporini samhliða virkum efnum sem auka þéttni ciclosporins eða með efnum sem hafa samverkandi eituráhrif á nýru (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Fylgjast á með gildum ciclosporin í blóði og aðlaða skammt ciclosporins ef þörf er á.

[...]

- 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við lyf

[...]

Lyf sem auka þéttni ciklosporins

Allir hemlar CYP3A4 og/eða P-glýkópróteins geta valdið aukinni þéttni ciklosporins.

[...]

Kannabídíól (P-gp hemill): Greint hefur verið frá auknum gildum annars kalcíneurín hemils í blóði við samhliða notkun með kannabídíóli. Þessi milliverkun gæti verið vegna hömlunar á útfærði P-glýkópróteins í þörmum, sem leiðir til aukins aðgengis kalcíneurín hemilsins. Því skal gæta varúðar þegar ciclosporin og kannabídíól eru gefin samhliða og fylgjast náið með aukaverkunum. Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir líffæraígræðslu á að fylgjast með lágbéttni ciclosporins í heilblóði og aðlaða skammt ciclosporin ef þörf er á. Hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir líffæraígræðslu á að íhuga að fylgjast með gildum ciclosporin í blóði og aðlögun skammta ef þörf er á (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Segðu læknum eða lyfjafræðingnum sérstaklega frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja áður en meðferð með [heiti lyfs] hefst, eða meðan á meðferðinni stendur

[...]

- Lyf sem auka eða minnka magn ciclosporins (sem er virka efnið í [heiti lyfs]) í blóði. Læknirinn gæti mælt magn ciclosporins í blóði þegar þú byrjar á meðferð með öðrum lyfjum eða þegar meðferð með þeim lýkur.
  - Lyf sem geta aukið magn ciclosporins í blóði eru m.a.: [...] Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

## Everolimus (Afinitor)

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Milliverkanir

Forðast skal samhliða gjöf lyfja sem hemla eða hvetja CYP3A4 og/eða fjöllyfja P-glýkóprótein (PgP) útfærðisdæluna. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun á í meðallagi öflugum CYP3A4 og/eða PgP hemli eða hvata skal fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Íhuga má að breyta skömmtum Afinitor á grundvelli áætlaðs AUC (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð með öflugum CYP3A4/PgP-hemlum veldur mjög mikilli hækkun á plasmabéttni everolimus (sjá kafla 4.5). Eins og er, eru ekki til nægjanlegar upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammta við þessar aðstæður. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með Afinitor og öflugum hemlum.<sup>2</sup>

[...]

- 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

[...]

Tafla 2 Áhrif annarra virkra efna á everolimus

Flokkun virkra efna eftir milliverkun	Milliverkun – Breyting á AUC/C <sub>max</sub> fyrir everolimus Miðhlutfallatala (bil)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
[...]		
<i>Í meðallagi öflugir CYP3A4/PgP hemlar</i>		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporin til inntöku	AUC ↑2,7-falt (á bilinu 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-falt (á bilinu 1,3-2,6)	Vegna breytileika milli einstaklinga má vera að ráðlagðar skammtabreytingar séu ekki ákjósanlegar fyrir alla. Því er ráðlagt að hafa náið eftirlit með aukaverkunum ( <u>sjá kafla 4.2 og 4.4</u> ) [...]
<u>Kannabídíól (P-gp hemill)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-falt</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5-falt</u>	

#### Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

[Heiti lyfs] getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Ef þú tekur önnur lyf samhliða [heiti lyfs] gæti læknirinn þurft að breyta skammtinum af [heiti lyfs] eða hinum lyfjunum. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

<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.

Eftirtalin efni geta aukið hættu á aukaverkunum af [heiti lyfs]:

[...]

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

## Everolimus (Votubia)

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Milliverkanir

Forðast skal samhliða gjöf lyfja sem hemla eða virkja CYP3A4 og/eða fjöllyfja P-glúkóprótein (PgP) útfærðisdæluna. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun á í meðallagi öflugum CYP3A4 og/eða PgP hemli eða virkja skal fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Þörf getur verið á að fylgjast með lágbéttni everolimus og að breyta skömmtum Votubia (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð með öflugum CYP3A4/PgP-hemlum veldur mjög mikilli hækkun á plasmabéttni everolimus (sjá kafla 4.5). Eins og er, eru ekki til nægjanlegar upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammta við þessar aðstæður. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með Votubia og öflugum hemlum.<sup>3</sup>

[...]

- 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

[...]

CYP3A4-hemlar og PgP-hemlar sem auka þéttni everolimus

[...]

Tafla 2 Áhrif annarra virkra efna á everolimus

Flokkun virkra efna eftir milliverkun	Milliverkun – Breyting á AUC/C <sub>max</sub> fyrir everolimus Miðhlutfallatala (bil)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
[...]		
<i>Í meðallagi öflugir CYP3A4/PgP hemlar</i>		
[...]	[...]	Gæta skal varúðar þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemlum eða PgP-hemlum [...]
Ciclosporin til inntöku	[...]	
<u>Kannabídíól (P-gp hemill)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-falt</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5-falt</u>	

### Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

<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.

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

[Heiti lyfs] getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Ef þú tekur önnur lyf samhliða [heiti lyfs] gæti læknirinn þurft að breyta skammtinum af [heiti lyfs] eða hinum lyfjunum. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirtalin efni geta aukið hættu á aukaverkunum af [heiti lyfs]:

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

## Everolimus (Certican)

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Milliverkanir við kröftuga CYP3A4 og/eða P-glýkóprótein (PgP) hemla eða virkja

Samhliðanotkun kröftugra hemla á CYP3A4 og/eða fjölyfja P-glýkóprótein (PgP) útlæðisdæluna (t.d. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin ritonavir) getur aukið gildi everolimus í blóði og er ekki ráðlögð nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en áhættan.

Samhliðanotkun kröftugra virkja á CYP3A4 og/eða PgP (t.d. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, fenytoin) er ekki ráðlögð nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en áhættan

Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun virkja eða hemla á CYP3A4 og/eða PgP er mælt með því að fylgst sé með lægstu þéttni everolimus í heilblóði og kínísku ástandi sjúklingsins á meðan þeir eru notaðir samhliða everolimus og þegar notkun þeirra er hætt. Nauðsynlegt getur verið að aðalaga skammt everolimus (sjá kafla 4.5)

[...]

- 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

[...]

Tafla 3 Áhrif annarra virkra efna á everolimus

Virk efni eftir milliverkun	Milliverkun – Breyting á hlutfalli margfeldismeðaltals AUC/C <sub>max</sub> fyrir everolimus (á því bili sem sást)	Ráðleggingar varðandi samhliða-gjöf
[...]	[...]	[...]
<i>Miðlungsöflugir CYP3A4/PgP hemlar</i>		
[...]	[...]	Ávallt skal fylgjast með lágbéttni everolimus í heilblóði þegar hemlar CYP3A4/PgP eru gefnir samhliða og eftir að gjöf þeirra er hætt. [...]
Ciclosporin til inntöku	[...]	
<u>Kannabídíól (P-gp hemill)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-falt</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5-falt</u>	

		Fylgjast skal náið með aukaverkunum og breyta skammti everolimus eins og þarf (sjá kafla 4.2 og 4.4)
--	--	--

## Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Ákveðin lyf geta haft áhrif á verkun [heiti lyfs]. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja.

[...]

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

## Temsirolimus

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Efni sem hamla CYP3A umbrot

[...]

Efni sem hafa áhrif á P-glýkóprótín

Samtímis notkun mTOR hemla með P-glýkóprótín (P-gp) hemlum getur aukið gildi mTOR hemilsins í blóði. Gæt skal varúðar þegar temsirolimus er gefið samtímis lyfjum sem hamla P-glýkóprótíni. Fylgjast skal náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta temsirolimus (sjá kafla 4.5).

Bólusetningar

[...]

- 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efni sem hamla CYP3A-efnaskiptum

[...]

Samtímismeðferð með meðalmiklum CYP3A4 hemlum (t.d. dílítazem, verapamil, klarítrómýcín, erítýtrómýcín, aprepítant, amíódarón) skal aðeins gefin með varúð hjá sjúklingum sem fá 25 mg og hana á að forðast hjá sjúklingum sem fá temsirolimus í stærri skömmtum en 25 mg.

Kannabídíól (P-gp hemill)

Greint hefur verið frá auknum gildum annars mTOR hemils í blóði við samtímisnotkun með kannabídíóli. Samtímisgjöf kannabídíóls með öðrum mTOR hemli til inntöku í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til u.þ.b. 2,5-faldrar aukningar á útsetningu fyrir mTOR hemlinum fyrir bæði  $C_{max}$  og AUC, vegna hömlunar kannabídíóls á útflæði P-gp í þörmum. Sýnt var fram á að temsirolimus væri

hvarfefni P-gp *in vitro*. Gæta skal varúðar við samhliðagjöf kannabídíóls með temsirolimus, fylgjast náið með aukaverkunum og aðlaga skammt temsirolimus eins og þarf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf kunna að trufla niðurbrot eða efnaskipti [heiti lyfs] og því gæti þurft að aðlaga skammta af [heiti lyfs]. Þér ber sérstaklega að segja læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú ert að taka eitthvert af eftirtöldum lyfjum:

[...]

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

## Sirolimus

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samhliða meðferð

Cytochrom P450 ísóensím og P-glycoprotein

Samtímis notkun öflugra hemla á CYP3A4 og/eða fjölyfja P-glycoprotein (P-gp) útflæðisdæluna (eins og ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telithromycin eða clarithromycin) getur aukið gildi sirolimus í blóði og er ekki ráðlögð.

Samtímis notkun með öflugum örvum á CYP3A4 og/eða P-gp (eins og rifampin, rifabutin) er ekki ráðlögð.

Ef ekki er hægt að komast hjá samtímis notkun örva eða hemla á CYP3A4 og/eða P-gp er ráðlagt að fylgjast með lágstyrk sirolimus í blóði og klínísku ástandi sjúklingsins á meðan þeir eru notaðir samtímis sirolimus og þegar notkun þeirra er hætt. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sirolimus (sjá kafla 4.5)

### 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

[...]

Ciklosporin (CYP3A4 ensímhvarfefni)

[...]

Kannabídíól (P-gp hemill)

Greint hefur verið frá auknum gildum sirolimus í blóði við samtímis notkun með kannabídíóli. Samtímis notkun kannabídíóls með öðrum mTOR hemli til inntöku í rannsókn á heilbrigðum sjálfbóðaliðum leiddi til u.þ.b. 2,5-faldrar aukningar á útsetningu fyrir mTOR hemlinum fyrir bæði  $C_{max}$  og AUC, vegna hömlunar kannabídíóls á útflæði P-gp í þörmum. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kannabídíóls



með sirolimus, og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast á með gildum sirolimus í blóði og aðlaga skammtinn eins og þarf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Notkun annarra lyfja samhliða [heiti lyfs]

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun [heiti lyfs] og því þarf hugsanlega að aðlaga [heiti lyfs] skammta. Sérstaklega átt þú að láta lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

[...]

- Kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

## **3. Elasoneran (COVID-19 mRNA bóluefni - Spikevax) – Háræðalekaheilkenni (EPITT nr. 19743)**

### Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Háræðalekaheilkenni (capillary leak syndrome, CLS) sem blossar upp

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli háræðalekaheilkennis sem blossar upp fyrstu dagana eftir bólusetningu með Spikevax. Heilbrigðisstarfsmenna eiga að þekkja teikn og einkenni háræðalekaheilkennis til að geta tafarlaust greint og meðhöndlað ástandið. Hjá einstaklingum með sögu um háræðalekaheilkenni á að skipuleggja bólusetningu í samráði við viðeigandi sérfræðilækna.

### Fylgiseðill

2. Varnaðarorð og varúðarreglur

Háræðalekaheilkenni sem blossar upp

Eftir bólusetningu með Spikevax hefur verið tilkynnt um nokkur tilfelli háræðalekaheilkennis sem blossar upp (veldur því að vökvi lekur úr litlum blóðæðum sem leiðir til þess að handleggir og fótleggir bóligna hratt, skyndilegrar þyngdaraukningar og yfirliðs, lágs blóðþrýstings). Ef þú hefur áður fengið tilfelli háræðalekaheilkennis skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú færð Spikevax.