



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022
EMA/PRAC/171786/2022 Corr¹
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Jauns zāļu apraksta formulējums – izraksti no PRAC ieteikumiem par signāliem

Pieņemts PRAC sēdē 2022. gada 7.–10. martā

Zāļu aprakstu frāzes šajā dokumentā ir iegūtas no dokumenta „PRAC ieteikumi par signāliem”, kas satur pilnu tekstu par PRAC ieteikumiem zāļu informācijas atjaunināšanai, kā arī dažas vispārīgas vadlīnijas par darbu ar signāliem. Tas ir atrodamš [šeit](#) (tikai angļu valodā).

Zāļu aprakstam pievienotais jaunais teksts ir pasvītrots. Pašreizējais teksts, kas tiks dzēsts, ir pārsvītrots.

1. Alemtuzumabs – Vitiligo (EPITT Nr. 19737)

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums “retāk”: vitiligo

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Šis ir iespējamās blakusparādības, kas varētu Jums rasties:

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Ādas plankumi, kas zaudējuši krāsu (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. Sistēmiski lietojamie kalcineirīna inhibitori (ciklosporīns, takrolīms) un sistēmiski lietojamie rapamicīna zīdītāju mērķa (*mTOR*) inhibitori (everolīms, sirolīms, temsirolīms) – zāļu mijiedarbība ar kanabidiolu, kas izraisa kalcineirīna inhibitoru un *mTOR* inhibitoru līmeņa paaugstināšanos serumā un toksicitāti (*EPITT* Nr. 19614)

Takrolīms

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CYP3A4 inhibitori

(..)

CYP3A4 induktori

(..)

P-glikoproteīns

Lietojot takrolīmu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē *P*-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties takrolīma līmenis. Rūpīgi jākontrolē takrolīma līmenis asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama takrolīma devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
(..)	(..)	(..)
<u>Kanabidiols (<i>P</i>-gp inhibitors)</u>	<u>Ir ziņots par paaugstinātu takrolīma līmeni asinīs, lietojot takrolīmu vienlaicīgi ar kanabidiolu. Tas var būt zarnu <i>P</i>-glikoproteīna inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās takrolīma biopieejamība.</u>	<u>Takrolīms un kanabidiols jālieto vienlaicīgi ar piesardzību, rūpīgi novērojot blakusparādības. Jākontrolē takrolīma minimālā koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolīma deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).</u>

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

(..)

Jo īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat vai nesēn esat lietojis zāles ar šādām aktīvām vielām:

(..)

- Kanabidiols (cita starpā lieto arī krampju ārstēšanai)

Ciklosporīns

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mijiedarbība

Jāievēro piesardzība, ja lieto ciklosporīnu vienlaicīgi ar zālēm, kas būtiski palielina vai samazina ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot CYP3A4 un/vai P-glikoproteīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jākontrolē nieru toksicitāte, uzsākot ciklosporīna lietošanu kopā ar aktīvajām vielām, kas paaugstina ciklosporīna līmeni, vai ar vielām, kas uzrāda nefrotoksisku sinerģiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama ciklosporīna līmeņa kontrole un ciklosporīna devas pielāgošana.

(..)

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība

(..)

Zāles, kas paaugstina ciklosporīna līmeni

Visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna inhibitori var paaugstināt ciklosporīna līmeni.

(..)

Kanabidiols (P-gp inhibitors): ir ziņots par cita kalcineirīna inhibitora līmeņa paaugstināšanos asinīs kanabidiola vienlaicīgas lietošanas laikā. Šī mijiedarbība var rasties saistībā ar inhibētu P-glikoproteīnu efluksu zarnās, kā rezultātā palielinās kalcineirīna inhibitora bio pieejamība. Tādēļ ciklosporīns un kanabidiols jālieto vienlaicīgi ar piesardzību, rūpīgi novērojot, vai nerodas blakusparādības. Pacientiem pēc transplantācijas jākontrolē ciklosporīna minimālā koncentrācija asinīs un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo ciklosporīna deva. Pacientiem, kuriem netiek veikta transplantācija, jāapsver ciklosporīna līmeņa kontrole asinīs, nepieciešamības gadījumā koriģējot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jo īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm pirms ārstēšanas ar [zāļu nosaukums] vai tās laikā:

(..)

- Zāles, kas var paaugstināt vai pazemināt ciklosporīna ([zāļu nosaukums] aktīvās vielas) līmeni asinīs. Uzsākot vai pārtraucot ārstēšanu ar citām zālēm, ārsts var pārbaudīt ciklosporīna līmeni asinīs.
 - Zāles, kas var paaugstināt ciklosporīna līmeni asinīs, ir: (..) Kanabidiols (cita starpā tiek lietots arī krampju ārstēšanā).

Everolims (*Afinitor*)

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4 un/vai daudzu zāļu eflukša sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem un induktoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vidēji stipra CYP3A4 un/vai P-gp inhibitora vai induktora vienlaicīgas lietošanas, rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Var ņemt vērā *Afinitor* devas korekcijas, pamatojoties uz paredzamo *AUC* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4/Pgp inhibitoriem ievērojami paaugstina everolima koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šobrīd nav pietiekamu datu, lai dotu ieteikumus par devām šajā situācijā. Tādēļ *Afinitor* lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem inhibitoriem nav ieteicama.²

(..)

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

(..)

2. tabula. Citu aktīvo vielu ietekme uz everolimu

Aktīvās vielas mijiedarbība	Mijiedarbība – Everolima <i>AUC/C_{max}</i> izmaiņas ģeometriskā vidējā attiecībā (novērotais diapazons)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
(..)		
<i>Vidēji stipri</i> CYP3A4/P-gp inhibitori		
(..)	(..)	(..)
Iekšķīgi lietojams ciklosporīns	<i>AUC</i> ↑2,7 reizes (diapazons 1,5–4,7) <i>C_{max}</i> ↑1,8 reizes (diapazons 1,3–2,6)	Tā kā starp indivīdiem pastāv atšķirības, ieteicamā devas pielāgošana var nebūt optimāla visiem, tāpēc ieteicams rūpīgi novērot blakusparādības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). (..)
<u>Kanabidiols (P-gp inhibitors)</u>	<u><i>AUC</i> ↑ 2,5 reizes</u> <u><i>C</i> ↑ 2,5 reizes</u>	

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

[Zāļu nosaukums] var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja vienlaicīgi ar [zāļu nosaukums] lietojat citas zāles, ārstam var būt jāmaina [zāļu nosaukums] vai citu zāļu deva. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

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.

Lietojot [zāļu nosaukums], var palielināties blakusparādību risks:

(..)

- Kanabidiols (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Everolims (Votubia)

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4 un/vai daudzu zāļu eflukša sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem un induktoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vidēji stipra CYP3A4 un/vai P-gp inhibitora vai induktora vienlaicīgas lietošanas, rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama everolima minimālās koncentrācijas kontrole un Votubia devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4/Pgp inhibitoriem ievērojami palielina everolima koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šobrīd nav pietiekami datu, lai dotu ieteikumus par devām šajā situācijā. Tādēļ Votubia lietošana kopā ar spēcīgiem inhibitoriem nav ieteicama.³

(..)

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

(..)

CYP3A4 un P-gp inhibitori, kas palielina everolima koncentrāciju

(..)

2. tabula. Citu aktīvo vielu ietekme uz everolimu

Aktīvās vielas mijiedarbība	Mijiedarbība – Everolima AUC/C _{max} izmaiņas ģeometriskā vidējā attiecībā (novērotais diapazons)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
(..)		
<i>Vidēji stipri</i> CYP3A4/P-gp inhibitori		
(..)	(..)	Jāievēro piesardzība, ja nav iespējams izvairīties no vidēji stipru CYP3A4 inhibitoru vai P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas.
Iekšķīgi lietojams ciklosporīns	(..)	
<u>Kanabidiols (P-gp inhibitors)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 reizes</u> <u>C ↑ 2,5 reizes</u>	
		(..)

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.

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

[Zāļu nosaukums] var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja vienlaicīgi ar [zāļu nosaukums] lietojat citas zāles, ārstam var būt jāmaina [zāļu nosaukums] vai citu zāļu deva. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Lietojot [zāļu nosaukums], var palielināties blakusparādību risks:

- Kanabidiols (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Everolims (*Certican*)

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mijiedarbība ar stipriem CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem vai induktoriem

Vienlaicīga lietošana ar stipriem CYP3A4 inhibitoru un/vai daudzu zāļu efluksa sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, ritonavīru) var paaugstināt everolima līmeni asinīs un nav ieteicama, ja vien ieguvums neatsver risku.

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar ~~un~~ stipriem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu), ja vien ieguvums neatsver risku.

Ja nevar izvairīties no CYP3A4 un/vai P-gp induktoru vai inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, ieteicams kontrolēt everolima koncentrāciju asinīs un pacienta klīnisko stāvokli, kamēr CYP3A4 inducētājus vai inhibitorus tos lieto vienlaicīgi ar everolīmu, kā arī pēc to lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama everolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

(..)

3. tabula. Citu aktīvo vielu ietekme uz everolīmu

Aktīvās vielas mijiedarbība	Mijiedarbība – Everolima AUC/C _{max} izmaiņas ģeometriskā vidējā attiecībā (novērotais diapazons)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
(..)		
<i>Vidēji stipri CYP3A4/P-gp inhibitori</i>		
(..)	(..)	Everolima koncentrācija asinīs ir jākontrolē, ja vienlaicīgi lieto CYP3A4/P-gp inhibitorus, kā arī pēc to lietošanas pārtraukšanas. (..)
Iekšķīgi lietojams ciklosporīns	(..)	
<u>Kanabidiols (P-gp inhibitors)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 reizes</u> <u>C ↑ 2,5 reizes</u>	

		Rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības, un pēc vajadzības jāpielāgo everolima deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
--	--	---

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tostarp par zālēm, ko esat iegādājies bez receptes. Noteiktas zāles var ietekmēt [zāļu nosaukums] iedarbību organismā. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

(..)

- Kanabidiols (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Temsirolims

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vielas, kas inhibē CYP3A metabolismu

(..)

Vielas, kas ietekmē P-glikoproteīnu

Vienlaicīga *mTOR* inhibitoru lietošana ar P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem var paaugstināt *mTOR* inhibitoru līmeni asinīs. Lietojot temsirolimu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība. Rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama temsirolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vakcinācijas

(..)

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vielas, kas inhibē CYP3A metabolismu

(..)

Vienlaicīga ārstēšana ar vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, diltiazēmu, verapamilu, klaritromicīnu, eritromicīnu, aprepitantu, amiodaronu) pacientiem, kuri saņem 25 mg devu, ir jāveic piesardzīgi, un pacientiem, kuri saņem par 25 mg lielākas temsirolima devas, jāizvairās no šo zāļu lietošanas.

Kanabidiols (P-gp inhibitors)

Ir ziņots par citu *mTOR* inhibitoru līmeņa paaugstināšanos asinīs vienlaicīgas kanabidiola lietošanas laikā. Kanabidiola lietošana vienlaicīgi ar citu perorāli lietotu *mTOR* inhibitoru veselu brīvprātīgo pētījumā izraisīja *mTOR* inhibitora iedarbības palielināšanos par aptuveni 2,5 reizēm gan attiecībā uz C_{max} , gan *AUC*, jo kanabidiols inhibē zarnu P-gp efluksu. *In vitro* pētījumos pierādīja, ka temsirolims darbojas kā P-gp substrāts. Kanabidiols vienlaicīgi ar temsirolimu jālieto piesardzīgi, rūpīgi jānovēro blakusparādības un pēc vajadzības jāpielāgo temsirolima deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām citām zālēm, ko lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Dažas zāles var ietekmēt [zāļu nosaukums] noārdīšanos vai metabolismu, tāpēc var būt nepieciešama [zāļu nosaukums] devas pielāgošana. Jo īpaši jāinformē ārsts vai farmaceits, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

(..)

- Kanabidiols (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Sirolims

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīga terapija

Citohroma P450 izoenzīmi un P-glikoproteīns

Sirolima lietošana vienlaicīgi ar stipriem CYP3A4 un/vai daudzu zāļu efluksa sūkņa P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, telitromicīnu vai klaritromicīnu) var paaugstināt sirolima līmeni asinīs un nav ieteicama. ~~vai~~

Nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar stipriem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu).

Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas CYP3A4 un/vai P-gp induktoru vai inhibitoru lietošanas, ieteicams kontrolēt sirolima koncentrāciju asinīs un pacienta klīnisko stāvokli, kamēr tos lieto vienlaicīgi ar sirolimu, kā arī pēc to lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama sirolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

(..)

Ciklosporīns (CYP3A4 substrāts)

(..)

Kanabidiols (P-gp inhibitors)

Ir ziņots par paaugstinātu sirolima līmeni asinīs vienlaicīgas kanabidiola lietošanas laikā. Kanabidiola lietošana vienlaicīgi ar citu perorāli lietotu *mTOR* inhibitoru veselu brīvprātīgo pētījumā izraisīja *mTOR* inhibitora iedarbības palielināšanos par aptuveni 2,5 reizēm gan attiecībā uz *C_{max}*, gan *AUC*, jo kanabidiols inhibē zarnu P-gp efluksu. Kanabidiols vienlaicīgi ar sirolimu jālieto piesardzīgi, rūpīgi kontrolējot blakusparādību iespējamību. Jākontrolē sirolima līmenis asinīs un pēc vajadzības jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt [zāļu nosaukums] darbību, tāpēc var būt nepieciešama [zāļu nosaukums] devas pielāgošana. Jo īpaši jāinformē ārsts vai farmaceits, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

(..)

- Kanabidiols (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

3. Elasomerāns (Covid-19 mRNS vakcīna – *Spikevax*) – Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (*EPITT* Nr. 19743)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma paasinājumi

Pirmajās dienās pēc vakcinācijas ar *Spikevax* ir ziņots par dažiem kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma (KPCS) paasinājumiem. Veselības aprūpes speciālistiem jābūt informētiem par KPCS pazīmēm un simptomiem, lai varētu ātri atpazīt un ārstēt šo slimību. Personām ar KPCS anamnēzē vakcinācijas plānošana jāveic sadarbībā ar attiecīgiem medicīnas ekspertiem.

Lietošanas instrukcija

2. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma (KPCS) paasinājumi

Pēc vakcinācijas ar *Spikevax* ir ziņots par dažiem kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma paasinājumiem (kas izraisa šķidrums no mazajiem asinsvadiem (kapilāriem), kā rezultātā rodas straujš roku un kāju pietūkums, pēkšņi palielinās svars un rodas ģībšanas sajūta, pazeminās asinsspiediens). Ja Jums iepriekš ir bijušas KPCS epizodes, pirms *Spikevax* saņemšanas konsultējieties ar ārstu.