



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 07.04.2022
Kontakt: Ing. Veronika Heimlich BSc+43
Tel: 50555 36247
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-100866270-A-220407
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Ciclosporin, Tacrolimus) und Inhibitoren von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) zur systemischen Anwendung (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus)

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf einer Routinesignaldetektion kam das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee in der Sitzung vom 7. bis 10. März 2022 zu folgenden Empfehlungen (siehe Anhang) für Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Ciclosporin, Tacrolimus) und Inhibitoren von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) zur systemischen Anwendung (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus) .

Bei der Umsetzung in die Produktinformation der betroffenen Arzneispezialitäten beachten Sie auch die PRAC Signal Recommendation unter folgendem Link:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen

Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 7. bis 10. März 2022

Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Ciclosporin, Tacrolimus) und Inhibitoren von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) zur systemischen Anwendung (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus) – Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zu erhöhten Serumspiegeln von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren und Toxizität führt

Tacrolimus

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CYP3A4-Inhibitoren

[...]

CYP3A4-Induktoren

[...]

P-Glykoprotein

Vorsicht ist geboten, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das P-Glykoprotein hemmen, da es zu einem Anstieg der Tacrolimus-Spiegel kommen kann. Die Tacrolimuskonzentration im Vollblut und der klinische Zustand des Patienten sind engmaschig zu überwachen. Möglicherweise ist eine Anpassung der Tacrolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)</u>	<u>Es liegen Berichte über erhöhte Tacrolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Tacrolimus mit Cannabidiol vor. Dies kann auf die Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins zurückzuführen sein, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Tacrolimus führt.</u>	<u>Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Cannabidiol ist Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</u>

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

[...]

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben:

[...]

- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen)

Ciclosporin

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn Ciclosporin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin durch Hemmung oder Induktion von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein wesentlich erhöhen oder verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Beginn der Anwendung von Ciclosporin zusammen mit Wirkstoffen, die die Ciclosporin-Spiegel erhöhen, oder mit Substanzen, die eine nephrotoxische Synergie aufweisen, sollte eine Überwachung auf renale Toxizität stattfinden (siehe Abschnitt 4.5). Der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Es können eine Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel und eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis erforderlich sein.

[...]

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelwechselwirkungen

[...]

Arzneimittel, die die Ciclosporin-Spiegel erhöhen

Alle Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein können zu erhöhten Konzentrationen von Ciclosporin führen.

[...]

Cannabidiol (P-gp-Inhibitor): Es liegen Berichte über erhöhte Blutspiegel eines anderen Calcineurin-Inhibitors während der gleichzeitigen Anwendung mit Cannabidiol vor. Diese Wechselwirkung kann aufgrund der Hemmung des intestinalen P-Glykoprotein-Effluxes auftreten, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Calcineurin-Inhibitors führt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Cannabidiol Vorsicht geboten, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Bei Transplantatempfängern ist der Talspiegel von Ciclosporin im Vollblut zu überwachen und die Ciclosporin-Dosis gegebenenfalls anzupassen. Bei nicht transplantierten Patienten sollte eine Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel, gegebenenfalls mit Dosisanpassung, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel vor oder während der Behandlung mit [Produktname] einnehmen:

[...]

- Arzneimittel, die die Konzentration von Ciclosporin (dem Wirkstoff von [Produktname]) in Ihrem Blut erhöhen oder verringern können. Eventuell überprüft Ihr Arzt zu Beginn oder nach Beendigung einer Behandlung mit anderen Arzneimitteln den Ciclosporin-Spiegel in Ihrem Blut.
 - Folgende Arzneimittel können die Konzentration von Ciclosporin in Ihrem Blut erhöhen: [...] Cannabidiol (die Anwendungen umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Everolimus (Afinitor)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des Multidrug-Resistance-Proteins P-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors oder -Induktors² nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden Eine Dosisanpassung von Afinitor auf der Grundlage der vorausberechneten AUC kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

[...]

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Tabelle 2 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
[...]		
Moderate CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren		

² "oder -Induktors" has been added to the German text as it is currently missing from the German product information of Afinitor.

[...]	[...]	[...]
Orales Ciclosporin	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5–4,7) Cmax ↑1,8-fach (Bereich 1,3–2,6)	Wegen der interindividuellen Schwankungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patienten optimal. Daher wird eine engmaschige Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (<u>siehe Abschnitte 4.2 und 4.4</u>). [...]
<u>Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-fach</u> <u>Cmax ↑ 2,5-fach</u>	

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

[Produktname] kann möglicherweise die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn Sie Afinitor zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung von [Produktname] oder die Dosierung der anderen Arzneimittel verändern.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen bei [Produktname] erhöhen:

[...]

- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Everolimus (Votubia)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder der Multidrug-Resistance-Proteins p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors oder -Induktors³ nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Eine Überwachung der Talspiegel von Everolimus und eine Dosisanpassung von Votubia können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

[...]

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

³ "oder -Induktors" has been added to the German text as it is currently missing from the German product information of Votubia.

CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen

[...]

Tabelle 2 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} - von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich zur gleichzeitiger Gabe
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/p-GP-Inhibitoren</i>		
[...]	[...]	Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder pGP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann [...]
Ciclosporin oral	[...]	
<u>Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-fach</u> <u>Cmax ↑ 2,5-fach</u>	

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

[Produktname] kann möglicherweise die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn Sie Votubia zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung von [Produktname] oder der anderen Arzneimittel ändern.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen bei [Produktname] erhöhen:

- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfnfällen).

Everolimus (Certican)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wechselwirkung mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein (P-gp)

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4-~~Inhibitoren~~ und/oder der Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp) (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Ritonavir) kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Everolimus führen und wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko.

Die gleichzeitige Anwendung mit ~~und~~ starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin) wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko.

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp unumgänglich ist, wird empfohlen, die Talspiegel von Everolimus im Vollblut und den klinischen Zustand des Patienten während der gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Everolimus und nach deren Absetzen zu kontrollieren. Möglicherweise ist eine Anpassung der Everolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Tabelle 3 Effekt anderer Wirkstoffe auf den Wirkstoff Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkungen	Wechselwirkung – Veränderung des geometrischen Mittelwerts des AUC/Cmax-Quotienten von Everolimus (gemessener Bereich)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
[...]		
<i>Moderate CYP3A4/P-gp-Inhibitoren</i>		
[...]	[...]	Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren und nach deren Absetzen sollten die Everolimus-Talspiegel stets überwacht werden. [...] <u>Der Patient ist sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen und die Everolimus-Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).</u>
Ciclosporin oral	[...]	
<u>Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-fach</u> <u>Cmax ↑ 2,5-fach</u>	

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von [Produktname] im Körper beeinflussen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

[...]

- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Temsirolimus

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A hemmen

[...]

Wirkstoffe, die P-Glykoprotein beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren mit Inhibitoren des P-Glykoproteins (P-gp) kann zu einem Anstieg der Blutspiegel der mTOR-Inhibitoren führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Temsirolimus mit Arzneimitteln, die das P-Glykoprotein hemmen, ist Vorsicht geboten. Der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Möglicherweise ist eine Anpassung der Temsirolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Impfungen

[...]

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A hemmen

[...]

Die gleichzeitige Behandlung mit mäßig starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Diltiazem, Verapamil, Clarithromycin, Erythromycin, Aprepitant, Amiodaron) sollte bei Patienten, die 25 mg Temsirolimus erhalten, nur mit Vorsicht erfolgen und bei Patienten, die mehr als 25 mg Temsirolimus erhalten, vermieden werden.

Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)

Es liegen Berichte über erhöhte Blutspiegel anderer mTOR-Inhibitoren während der gleichzeitigen Anwendung mit Cannabidiol vor. In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol mit einem anderen oral verabreichten mTOR-Inhibitor aufgrund der Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes durch Cannabidiol zu einem Anstieg der Exposition gegenüber dem mTOR-Inhibitor um etwa das 2,5-Fache (sowohl in Bezug auf C_{max} als auch auf AUC). Temsirolimus erwies sich in vitro als Substrat für P-gp. Cannabidiol sollte zusammen mit Temsirolimus mit Vorsicht, unter engmaschiger Überwachung auf Nebenwirkungen und gegebenenfalls mit Anpassung der Temsirolimus-Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Anwendung von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben. Einige Arzneimittel können den Abbau oder die Verstoffwechslung von [Produktname] beeinflussen, wodurch gegebenenfalls eine Dosisanpassung von [Produktname] notwendig wird. Sie sollten Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel verwenden:

[...]

- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Sirolimus

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

Cytochrom-P450-Isozyme und P-Glykoprotein

Die gleichzeitige Anwendung von Sirolimus mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und/oder der Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp) (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) kann zu einer Erhöhung der Sirolimus-Blutspiegel führen und wird nicht empfohlen. oder

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp (wie Rifampin, Rifabutin) wird nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp unumgänglich ist, wird empfohlen, die Talspiegel von Sirolimus im Vollblut und den klinischen Zustand des Patienten während der gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Sirolimus und nach deren Absetzen zu kontrollieren. Möglicherweise ist eine Anpassung der Sirolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Ciclosporin (CYP3A4-Substrat)

[...]

Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)

Es liegen Berichte über erhöhte Sirolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung mit Cannabidiol vor. In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol mit einem anderen oral verabreichten mTOR-Inhibitor aufgrund der Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes durch Cannabidiol zu einem Anstieg der Exposition gegenüber dem mTOR-Inhibitor um etwa das 2,5-Fache (sowohl in Bezug auf C_{max} als auch auf AUC). Cannabidiol sollte zusammen mit Sirolimus mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung auf Nebenwirkungen angewendet werden. Die Sirolimus-Blutspiegel sind zu überwachen und die Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von [Produktname] beeinflussen; daher könnte eine Dosisanpassung von [Produktname] erforderlich sein. Sie sollten Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann informieren, wenn Sie eines im Nachfolgenden genannten Arzneimittel einnehmen:

[...]

- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).