

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por  
procedimiento nacional que contienen:**

Inhibidores de la calcineurina para uso sistémico (**CICLOSPORINA; TACRÓLIMUS**) e inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) para uso sistémico (**EVERÓLIMUS; SIRÓLIMUS; TEMSIRÓLIMUS**)

**Fecha de publicación: 25.04.2022**

**Tipo de variación:**

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
  - o PSUSA: C.I.3.a (IAin)
  - o **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
  - o PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)

**NOTA:**

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES).

Si el CMDh emite recomendaciones específicas a este respecto, *se seguirán las mismas*.

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

**Fecha de implementación\*: 25.07.2022**

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento** (el texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~)

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA PARA USO SISTÉMICO (CICLOSPORINA; TACRÓLIMUS)

## **Tacrólimus**

### **Ficha técnica o resumen de las características del producto**

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

*Inhibidores del CYP3A4*

[...]

*Inductores del CYP3A4*

[...]

Glicoproteína-P

Se debe tener precaución cuando se administre tacrólimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína-P, ya que se podría producir un aumento de los niveles de tacrólimus. Se deben monitorizar estrechamente los niveles de tacrólimus en sangre total, así como el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de tacrólimus (ver sección 4.5).

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
[...]	[...]	[...]
<u>Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)</u>	<u>Se han notificado aumentos de los niveles sanguíneos de tacrólimus durante el uso simultáneo de tacrólimus y cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del tacrólimus.</u>	<u>La administración simultánea de tacrólimus y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. Es preciso monitorizar las concentraciones valle de tacrólimus en sangre total y ajustar la dosis de tacrólimus si fuera necesario [ver secciones 4.2 y 4.4].</u>

**Prospecto**

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

[...]

En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos como:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas)

## Ciclosporina

### Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Interacciones

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con medicamentos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o glicoproteína-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5). Se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones de ciclosporina en sangre y ajustar la dosis de ciclosporina.

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Interacciones con otros medicamentos

[...]

#### *Medicamentos que aumentan los niveles de ciclosporina*

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P aumenten los niveles de ciclosporina.

[...]

*Cannabidiol (inhibidor de la gp-P):* Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de otro inhibidor de la calcineurina durante el uso concomitante con cannabidiol. Esta interacción puede deberse a la inhibición de la salida de la glicoproteína-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del inhibidor de la calcineurina. Por tanto, la administración simultánea de ciclosporina y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. En los pacientes trasplantados es preciso controlar las concentraciones valle de ciclosporina en sangre total y ajustar la dosis de ciclosporina en caso necesario. En los pacientes no trasplantados, debe considerarse la monitorización de los niveles sanguíneos de ciclosporina, ajustando la dosis en caso necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes o durante el tratamiento con [nombre del producto]:

[...]

- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de ciclosporina (el principio activo de [nombre del producto]) en su sangre. Su médico podría comprobar el nivel de ciclosporina en su sangre cuando inicie o interrumpa el tratamiento con otros medicamentos.
  - Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen:  
[...] Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

### **INHIBIDORES DE LA DIANA DE LA RAPAMICINA EN LOS MAMÍFEROS (MTOR) PARA USO SISTÉMICO (EVERÓLIMUS; SIRÓLIMUS; TEMSIRÓLIMUS)**

**NOTA:** los medicamentos que contengan **Everólimus** se adaptarán según el medicamento elegido como referencia.

## **Everólimus (Afinitor®)**

### **Ficha técnica o resumen de las características del producto**

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Interacciones

Debe evitarse la co-administración con inhibidores e inductores del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo de medicamentos, glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o inductor moderado de CYP3A4 y/o de PgP, se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Pueden considerarse ajustes de dosis de everolimus, en base a la AUC prevista (ver sección 4.5).

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Tabla 2 Efectos de otros principios activos sobre everólimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C <sub>max</sub> de Everólimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta

[...]		
Inhibidores <i>moderados</i> de CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	[...]
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de la dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de los efectos adversos <u>(ver secciones 4.2 y 4.4)</u> . [...]
<u>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 veces</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5 veces</u>	

### Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

[Nombre del medicamento] puede afectar a la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que [nombre del producto], su médico puede cambiar la dosis de [nombre del producto] o de los otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con [nombre del producto]:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

## Everólimus (Votubia®)

### Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacciones

Debe evitarse la co-administración con inhibidores e inductores del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo de medicamentos, glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o inductor moderado de CYP3A4 y/o de PgP, se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones valle de everólimus así como ajustes de dosis de everolimus (ver sección 4.5).

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everólimus

[...]

Tabla 2 Efectos de otros principios activos sobre everólimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C <sub>max</sub> de Everólimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
[...]		
Inhibidores <i>moderados</i> de CYP3A4/PgP		
[...]	[...]	Debe tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP.  [...]
Ciclosporina oral	[...]	
<u>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 veces</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5 veces</u>	

## Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

[Nombre del medicamento] puede afectar a la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que [nombre del producto], su médico puede cambiar la dosis de [nombre del producto] o de los otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los siguientes pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con [nombre del producto]:

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

## Everólimus (Certican®)

### Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interacción con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 y/o de la glicoproteína P (gp-P)

La administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo multimedicamentos glicoproteína-P (gp-P) (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) puede aumentar los niveles en sangre de everólimus y no se recomienda a no ser que el beneficio supere el riesgo.

No se recomienda la administración conjunta con inductores y potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P (p. ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína), a no ser que el beneficio supere el riesgo.

Si no se puede evitar la administración concomitante de inductores o inhibidores del CYP3A4 y/o de la gp-P, se recomienda monitorizar las concentraciones valle de everólimus en sangre total y el estado clínico del paciente cuando se administren conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A4 con everolimus y después de su interrupción. Puede ser necesario ajustar la dosis de everolimus (ver sección 4.5).

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Tabla 3 Efectos de otros principios activos sobre everólimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C <sub>max</sub> de Everólimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones en relación con la administración conjunta
[...]		
Inhibidores <i>moderados</i> del CYP3A4/gp-P		
[...]	[...]	Se deben monitorizar las concentraciones valle de everólimus en sangre completa siempre que los inhibidores del CYP3A4/gp-P se administren conjuntamente y después de su interrupción.  [...]  <u>Se debe monitorizar estrechamente los efectos adversos y ajustar la dosis de everólimus según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).</u>
Ciclosporina oral	[...]	
<u>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</u>	<u>AUC ↑ 2,5 veces</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 2,5 veces</u>	

## Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma en la que [nombre del producto] funciona en su organismo. Es muy importante que informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

## Temsirólimus

### Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Agentes que inhiben el metabolismo de CYP3A

[...]

Fármacos que afectan a la glicoproteína P

El uso concomitante de inhibidores de mTOR con inhibidores de la glicoproteína P (gp-P) puede aumentar los niveles sanguíneos de los inhibidores de mTOR. Se debe tener precaución al administrar temsirólimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína P. Se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de temsirólimus (ver sección 4.5).

Vacunas

[...]

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

[...]

El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, claritromicina, eritromicina, aprepitant, amiodarona) se administrará con precaución únicamente en los pacientes tratados con 25 mg y debe evitarse en los tratados con temsirólimus a dosis superiores a 25 mg.

Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)

Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de otros inhibidores de mTOR durante el uso concomitante con cannabidiol. La administración concomitante de cannabidiol con otro inhibidor de mTOR administrado por vía oral en un estudio con voluntarios sanos dio lugar a un aumento de la exposición al inhibidor de mTOR de aproximadamente 2,5 veces tanto para la  $C_{max}$  como para el AUC, debido a la inhibición de la salida de la gp-P intestinal por el cannabidiol. Se ha demostrado que el temsirólimus es un sustrato de la gp-P *in vitro*. Se debe tener precaución al administrar cannabidiol junto con temsirólimus, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos y ajustando la dosis de temsirólimus según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

## Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden interferir con la descomposición o el metabolismo de [nombre del producto] y por lo tanto puede ser necesario un ajuste de la dosis de [nombre del producto]. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

### Ficha técnica o resumen de las características del producto

- 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tratamiento concomitante

#### *Isoenzimas del citocromo P450 y glicoproteína P*

No se recomienda la co-administración de sirólimus con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o de la bomba de eflujo multimedicamentos glicoproteína P (gp-P) (tales como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina), ya que puede aumentar los niveles sanguíneos de sirólimus.  
e

No se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P (tales como rifampicina, rifabutina).

Si no se puede evitar la administración concomitante de inductores o inhibidores del CYP3A4 y/o de la gp-P, se recomienda monitorizar las concentraciones valle de sirólimus en sangre total y el estado clínico del paciente cuando se administren conjuntamente con sirólimus y después de su interrupción. Puede ser necesario ajustar la dosis de sirolimus (ver sección 4.5).

- 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

[...]

Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)

Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de sirólimus durante el uso concomitante con cannabidiol. La administración concomitante de cannabidiol con otro inhibidor de mTOR administrado por vía oral en un estudio con voluntarios sanos dio lugar a un aumento de la exposición al inhibidor de mTOR de aproximadamente 2,5 veces tanto para la  $C_{max}$  como para el AUC, debido a la inhibición de la salida de la gp-P intestinal por el cannabidiol. La administración simultánea de sirólimus y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos



adversos. Se debe monitorizar los niveles sanguíneos de sirólimus y ajustar la dosis según sea necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **Prospecto**

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden interferir con la acción de [nombre del producto] y, por tanto, podría necesitar un ajuste de dosis. En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

[...]

- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh\\_others.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm)

\*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh “*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*” en el siguiente link:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Questions\\_Answers/CMDh\\_132\\_20\\_09\\_Rev54\\_09\\_2019\\_clean\\_-\\_QA\\_on\\_Variations.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_20_09_Rev54_09_2019_clean_-_QA_on_Variations.pdf)