

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) takrolimu (systémových lékových forem), dospěl Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k těmto vědeckým závěrům:

### *Interakce s isavukonazolem*

Isavukonazol je středně silný inhibitor CYP3A4/5 a současné použití s látkami, jako je imunosupresivum takrolimus, může zvýšit systémovou expozici takrolimu. Isavukonazol je dostupný ve formě roztoku k léčbě invazivní aspergilózy a mukormykózy u pacientů, pro které je amfotericin B nevhodný. Byly přezkoumány dvě kazuistiky z odborné literatury, publikovaná farmakokinetická studie zdravých dospělých a retrospektivní studie pacientů po transplantaci jater. Vzhledem k tomu, že pacienti po transplantaci mohou být zvláště náchylní na mykotické infekce kvůli imunosupresi, je u této populace použití isavukonazolu, kde amfotericin B není považován za vhodný, pravděpodobné. Výbor PRAC usoudil, že informace o přípravcích obsahujících takrolimus mají být aktualizovány, aby reflektovaly možnost této interakce.

### *Interakce s kobicistatem*

Kobicistat je selektivní inhibitor CYP3A4. Signál interakce mezi takrolimem a kobicistatem byl spuštěn na základě kazuistiky v odborné literatuře, následovaný čtyřmi dalšími případy v databázi Eudravigilance, včetně dvou publikovaných případů. Přestože je počet případů identifikovaných v souvislosti s expozicí takrolimu nízký, farmakokinetická interakce prostřednictvím CYP3A4 je z biologického hlediska možná a je již zahrnuta do souhrnu údajů o přípravcích (SmPC) obsahujících kobicistat. Vzhledem k tomu, že takrolimus má úzký terapeutický index související s toxicitou při vysokých dávkách, mají být informace o přípravku aktualizovány, aby zahrnovaly tuto možnou interakci.

### *Interakce s inhibitory tyrozinkinázy nilotinibem a imatinibem*

Nilotinib je relativně silný inhibitor CYP3A4. V průběhu léčby touto látkou může být při podávání substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, včetně takrolimu, nutné vhodné monitorování a úprava dávky. Imatinib je substrát CYP3A4 a může jej inhibovat. Při současném použití se substráty CYP3A4, které mají úzký terapeutický index (jako např. takrolimus), se doporučuje postupovat s opatrností. Na základě jednoho identifikovaného případu interakce mezi takrolimem a nilotinibem a dvou případů s imatinibem se vzhledem k biologické pravděpodobnosti, úzkému terapeutickému indexu takrolimu a klinickému kontextu, kde je možné souběžné použití těchto léčivých přípravků, doporučuje aktualizovat informace o přípravku.

### *Interakce s ritonavirem (u kombinací přímo působících antivirotik k léčbě hepatitidy C)*

Ritonavir je obsažen ve fixní kombinaci dávky ombitasviru a paritapreviru, která se používá s nebo bez dasabuviru k léčbě hepatitidy C. V této kombinaci se používá ritonavir k optimalizaci farmakokinetiky, nikoli jako antivirotikum. Informace o přípravcích obsahujících takrolimus varují ohledně možné interakce s ritonavirem v kontextu jeho používání jako inhibitoru HIV proteázy. Na základě farmakokinetické studie, retrospektivní analýzy a významných úprav dávkování v SmPC ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru a dasabuviru, je výbor PRAC názoru, že interakce s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem spolu s dasabuvirem nebo bez něj, má být zahrnuta do informací o přípravku.

### *Interakce s kyselinou mykofenolovou*

Neklinická studie, farmakokinetická studie a několika dalších studií svědčí o tom, že pokud se takrolimus předepisuje souběžně s kyselinou mykofenolovou (MPA), expozice MPA je vyšší než při souběžném podání cyklosporinu. Důvodem je, že cyklosporin přerušuje enterohepatální recirkulaci MPA, zatímco u takrolimu tomu tak není. Výbor PRAC doporučuje aktualizace informací o přípravku,

aby si lékaři byli vědomi možných rizik při převodu pacienta z cyklosporinu na takrolimus při souběžném podávání kyseliny mykofenolové.

#### *Neuropatie zrkového nervu*

S ohledem na soubor kazuistik popisujících pacienty s bilaterální optickou neuropatií v souvislosti s profylaxí takrolimem byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni o souhrnné přezkoumání této souvislosti. Dostupné důkazy potvrzují příčinnou souvislost mezi takrolimem a neuropatií zrkového nervu. Jelikož u řady případů nežádoucí účinek vymizel po vysazení léčby a chronologie (tj. po podání přípravku následuje nežádoucí účinek) odpovídá, považuje se aktualizace informací o přípravku za žádoucí.

#### *Trombotická mikroangiopatie*

Publikovaná kazuistika pacienta po transplantaci ledvin zachycená agenturou Swissmedic, retrospektivní analýza 14 pacientů a systematický přehled vědecké literatury svědčí o tom, že takrolimus způsobuje toxickou trombotickou mikroangiopatii (TMA) při normální aktivitě proteázy ADAMTS13. Výbor PRAC doporučuje, aby toto zjištění bylo zahrnuto do aktualizovaných informací o přípravku.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

#### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se takrolimu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících takrolimus zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Následující upozornění má být přidáno:

#### Oční poruchy

**U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.**

- Bod 4.5

Upozornění má být změněno následovně:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, a-vorikonazol **a isavukonazol**, u makrolidového antibiotika erythromycinu a u inhibitorů HIV proteázy (např. ritonaviru, nelfinaviru, sachinaviru) nebo u inhibitorů HCV proteázy (např. telapreviru, bocepreviru **a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem při užívání s dasabuvirem i bez něj**), **látky k optimalizaci farmakokinetiky kobicistatu a inhibitorů tyrosinkinázy nilotinibu a imatinibu.** . Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

[...]

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

[...]

#### Kyselina mykofenolová

**U pacientů léčených souběžně kyselinou mykofenolovou a cyklosporinem je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému má být přidán následující nežádoucí účinek s frekvencí **vzácné**:

#### Trombotická mikroangiopatie

Do třídy orgánových systémů Poruchy oka má být přidán následující nežádoucí účinek s frekvencí **není známo**:

#### Neuropatie zrakového nervu

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Příbalové informace** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

## **Příbalová informace**

### Bod 2

Hladiny takrolimu v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním takrolimu. To může vyžadovat přerušování, zvýšení nebo snížení dávky takrolimu. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) tyto léky:

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol **a isavukonazol**, erythromycin, klarithromycin, josamycin nebo rifampicin
- inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), **kobicistat (lék zlepšující účinnost některých léků) a kombinované tablety** používané k léčbě HIV infekce
- inhibitory HCV proteázy (např. telaprevir, boceprevir **a kombinace ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem i bez něj**), používané k léčbě infekční žloutenky typu C
- nilotinib a imatinib (používané k léčbě určitého druhu rakoviny)
- **kyselinu mykofenolovou, používanou k potlačení imunitního systému, aby se zabránilo odmítnutí transplantátu**

**Informujte okamžitě svého lékaře, pokud zaznamenáte:**

- **problémy s viděním, jako je rozmazané vidění, změny barevného vidění, problém rozeznat detaily nebo zúžení zorného pole.**

### Bod 4

S frekvencí **není známo**

**Abnormality zrakového nervu (optická neuropatie)**