

PŘÍLOHA I

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) takrolimu (systémové podání) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným datům o cytomegalovirové infekci ze spontánních hlášení, včetně případů s úzkou časovou souvislostí a vzhledem k věrohodnosti mechanismu účinku, PRAC považuje souvislost mezi systémově podávaným takrolimem a vznikem cytomegalovirové infekce za možnou. PRAC usoudil, že vzhledem k tomuto musí být doplněny informace o přípravcích obsahujících systémově podávaný takrolimus.

Vzhledem k dostupným datům ze spontánních hlášení týkajících se vzniku infekcí PRAC usoudil, že informace o přípravcích obsahujících systémově podávaný takrolimus musí být příslušně doplněny.

Vzhledem k dostupným datům ze spontánních hlášení a z literatury týkajících se interakcí s flukloxacilinem a vzhledem k věrohodnosti mechanismu účinku PRAC usoudil, že existence farmakokinetické interakce s flukloxacilinem je odůvodnitelná. PRAC usoudil, že souhrny informací o přípravcích obsahujících systémově podávaný takrolimus musí být náležitě doplněny.

Vzhledem k dostupným datům z literatury o vzájemném farmakodynamickém působení s trimethoprimem a sufamethoxazol/trimethoprimem PRAC usoudil, že farmakodynamická interakce s trimethoprimem a sufamethoxazol/trimethoprimem je odůvodnitelná. PRAC usoudil, že informace o přípravcích obsahujících systémově podávaný takrolimus musí být náležitě doplněny.

Vzhledem k dostupným datům z literatury týkajících se nefrotoxicity spojené s rizikem progresu do chronického poškození ledvin PRAC usoudil, že informace o přípravcích obsahujících systémově podávaný takrolimus musí být příslušně doplněny s důrazem na upozornění týkajícího se nefrotoxicity.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se takrolimu (systémové podání) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících takrolimus (systémové podání) 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 souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 4.4

Upozornění musí být doplněno následovně:

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy včetně Advagrafu mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako **CMV infekce**, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

[...]

Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům **včetně rejekce štěpu**. Je třeba, aby lékaři vzali tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo s neurologickými příznaky.

Nefrotoxicita

Takrolimus může vyvolat poruchu funkce ledvin u pacientů po transplantaci. Akutní poškození ledvin může bez patřičného zásahu přejít do chronického postižení ledvin. Pacienty s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat, protože může být nutné snížení dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity se může zvýšit při současném podávání s jinými nefrotoxickými léky (viz bod 4.5). Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je nutno pečlivě sledovat minimální hladinu takrolimu v krvi a při výskytu nefrotoxicity zvážit snížení dávky.

- Bod 4.5

[...]

Metabolické interakce

[...]

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Středně silné induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; <u>slabé induktory CYP3A4: flukloxacilin</u>	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvyšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.

[...]

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může zapříčinit hyperkalémii nebo může zvýšit již existující hyperkalémii, je třeba vyvarovat se vysokého příjmu draslíku nebo podávání diuretik šetřících draslík (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) **(viz bod 4.4). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími přípravky zvyšujícími hladinu draslíku jako například trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že účinkuje jako diuretikum šetřící draslík stejně jako amilorid. Doporučuje se důsledná kontrola hladiny draslíku.**

- Bod 4.8

Upozornění musí být dplněno následovně:

Infekce a infestace

U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Advagraf, byly hlášeny případy **infekcí CMV**, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

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

- Bod 2

Další léčivé přípravky a [...]

[...]

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavukonazol, mikonazol, telithromycin, erythromycin, klarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid **a flukloxacilin.**

[...]

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo některá diuretika užívaná při selhání srdce, vysokém krevním tlaku a chorobách ledvin (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) **nebo antibiotika trimethoprim a kotrimoxazol, která mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi,** nesteroidní antirevmatika (NSA, např. ibuprofen) používané při horečce, zánětech a bolestech, protisrážlivé léky („ředící“ krev) nebo perorální (k ústnímu podání) léky na cukrovku v období, kdy užíváte Advagraf.

- Bod 4

Příbalová informace musí být doplněna následovně:

[...]

... Pokud užíváte Advagraf, můžete být proto náchylnější k infekcím. **Některé mohou být závažné až fatální, patří k nim infekce způsobené bakteriemi, viry, plísněmi, parazity a další infekce.**

Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud zaznamenáte známky infekce jako:

- **horečka, kašel, sucho v krku, pocit únavy nebo obecně se necítíte dobře**
- **ztráta paměti, ztížené myšlení, potíže s chůzí, ztráta zraku – mohou být důsledkem velmi vzácné závažné infekce v mozku, která může být i fatální (Progresivní multifokální leukoencefalopatie - PML).**