

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 formulaci) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o případech Kaposiho sarkomu z klinických hodnocení, odborné literatury a spontánních hlášení, včetně případů s blízkou časovou souvislostí a několika případů s fatálními následky, a s ohledem na možný mechanismus účinku, výbor PRAC považuje kauzální vztah mezi systémově podávaným takrolimem a Kaposiho sarkomem za přinejmenším možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující systémově podávaný takrolimus mají být odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se takrolimu (systémové formulace) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / 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 ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění má být změněno takto:

[...]

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) **a další malignity, včetně kožních nádorů a Kaposiho sarkomu** (viz bod 4.8).

Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daklizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Advagraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Kaposiho sarkom, včetně případů s agresivními formami onemocnění a fatálními následky, byl hlášen u pacientů užívajících takrolimus. V některých případech byla pozorována regrese Kaposiho sarkomu po snížení intenzity imunosuprese.

Vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, by mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že tak jako u jiných imunosupresiv, pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým ochranným faktorem.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa.

[...]

- Bod 4.8

Text má být doplněn takto:

[...]

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV, a malignit kůže **a Kaposiho sarkomu**.

[...]

Příbalová informace

PIL

4. Možné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte nebo se domníváte, že byste mohl(a) mít, některý z následujících nežádoucích účinků:

[...]

Závažné nežádoucí účinky – četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

[...]

- po léčbě přípravkem Advagraf byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory jako důsledek imunosuprese, **včetně zhoubných kožních nádorů a vzácného typu rakoviny, která se může projevat kožními lézemi a je známá jako Kaposiho sarkom. Mezi příznaky patří změny na kůži, jako je nově vzniklé nebo měnící se zbarvení, léze nebo hrbolky.**