

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för nikardipin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Nikardipin är en $\text{Ca}(2+)$ kanalblockerare (CCB) som hämmar CYP3A4. Takrolimus är en kalcineurinhämmare som används som ett immunsuppressivt medel för att förebygga avstötning av organ, och metaboliseras främst av cytokrom P450 3A4.

Ökande koncentrationer av takrolimus är en följd av hämningen av CYP3A4 genom nikardipin med efterföljande hämning av takrolimusmetabolismen. Takrolimus metaboliseras även av CYP3A5, som är en sekundär elimineringsväg som blir viktig vid hämningen av CYP3A4. CYP3A5 är inte genetiskt uttryckt hos alla patienter. Hos patienter som genetiskt saknar den alternativa elimineringsvägen för takrolimusmetabolism, CYP3A5, kan nikardipin leda till överexponering för takrolimus och till toxiska koncentrationer.

Baserat på den farmakokinetiska interaktionen kan en terapeutisk läkemedelsövervakning av immunsuppressivt takrolimus (sirolimus och cyklosporin) försiktigt rekommenderas, vid samtidig administrering av nikardipin, för att upprätthålla en säker och effektiv immunsuppressiv behandling med lämplig justering av dosen.

I produktinformationen till de flesta nikardipin-innehållande läkemedel behandlas inte interaktionen mellan takrolimus och nikardipin konsekvent. Med tanke på de framlagda uppgifterna i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna, i synnerhet den publicerade litteraturen om interaktionen mellan nikardipin och takrolimus, fann dock PRAC att produktinformationen till läkemedel som innehåller nikardipin behövde ändras. Avsnitt 4.5 i produktresumén till nikardipin-innehållande läkemedel ska ändras genom tillägg av den aktiva substansen "takrolimus" till den redan befintliga formuleringen om cyklosporin liksom rådet att övervaka halterna av takrolimus i plasma. Vidare ska sirolimus läggas till i varningen om interaktionen mellan nikardipin och CYP3A4-hämmare såsom cyklosporin och takrolimus.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för nikardipin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller nikardipin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller nikardipin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

• Avsnitt 4.5

En varning ska ändras som följer:

[...]

Ciklosporin, takrolimus och sirolimus:

Samtidig administrering av nikardipin och ciklosporin, takrolimus eller sirolimus leder till förhöjda halter av ciklosporin, takrolimus eller sirolimus i plasma. Halten av ciklosporin, takrolimus eller sirolimus ska noga övervakas och dosen av immunsuppressivt medel och/eller nikardipin ska vid behov sänkas.

[...]

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [produkts fantasinamn]

Andra läkemedel och [produkts fantasinamn]

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda något annat läkemedel.

[...]

Tala särskilt om för läkaren om du tar andra läkemedel som används för att kontrollera kroppens immunsystem såsom ciklosporin, takrolimus eller sirolimus.

[...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 mars 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 maj 2017