

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for nicardipin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Nicardipin er en Ca(2+)-kanalblokker, der hæmmer CYP3A4. Tacrolimus, der er en hæmmer af calcineurin, anvendes som immunosuppressivum til at forhindre organafstødning, og metaboliseres primært af cytokrom P450 3A4.

Som følge af nicardipins hæmning af CYP3A4 hæmmes metaboliseringen af tacrolimus, så koncentrationen af tacrolimus stiger. Tacrolimus metaboliseres desuden af CYP3A5, hvilket er en sekundær metaboliseringsvej, der får betydning, når CYP3A4 hæmmes. CYP3A5 udtrykkes ikke genetisk hos alle individer. Hos patienter, der genetisk mangler den alternative metaboliseringsvej (CYP3A5) for tacrolimus, kan nicardipin tænkes at medføre overeksponering for tacrolimus og toksiske koncentrationer.

På grund af denne farmakokinetiske interaktion anbefales det som sikkerhedsforanstaltning i tilfælde af sideløbende administration af nicardipin at overvåge koncentrationen af det immunsuppressive middel tacrolimus (sirolimus og ciclosporin) med henblik på at opretholde en sikker og effektiv immunsuppressiv behandling gennem passende dosisjustering.

For størstedelen af lægemidler indeholdende nicardipin er interaktionen mellem tacrolimus og nicardipin ikke konsekvent omhandlet i produktinformationen. På baggrund af de data, der er forelagt i de gennemgåede PSUR'er, navnlig den publicerede litteratur, om interaktionen mellem nicardipin og tacrolimus, fandt PRAC det imidlertid berettiget at foretage ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende nicardipin. Punkt 4.5 i produktresuméet for lægemidler indeholdende nicardipin bør ændres med tilføjelse af det aktive stof "tacrolimus" til den eksisterende ordlyd vedrørende ciclosporin og ved at tilråde overvågning af plasmakoncentrationen af tacrolimus. Sirolimus bør desuden tilføjes i advarslen om interaktion mellem nicardipin og CYP3A4-hæmmere såsom ciclosporin og tacrolimus.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nicardipin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder nicardipin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende nicardipin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for de(t) nationalt godkendte
lægemiddel/ -midler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

• Pkt. 4.5

En advarsel ændres som følger:

[...]

Ciclosporin, tacrolimus og sirolimus:
Samtidig administration af nicardipin og ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus medfører forhøjet plasmakonzentration af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus. Koncentrationen af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus bør overvåges, og doseringen af immunosuppressivum og/eller nicardipin nedsættes om nødvendigt.

[...]

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [lægemidlets særnavn]

Brug af andre lægemidler sammen med [lægemidlets særnavn]

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bruger, for nylig har brugt eller påtænker at bruge andre lægemidler.

[...]

Navnlig skal du sige det til lægen, hvis du bruger andre lægemidler til kontrol af kroppens immunsystem såsom ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus.

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i januar 2017
Oversættelserne af indstillingens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	11. marts 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. maj 2017