

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR bzw. den PSURs für Nicardipin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Nicardipin ist ein $\text{Ca}(2+)$ Kanalblocker (Kalziumkanalblocker), der das Enzym CYP3A4 hemmt. Tacrolimus ist ein Calcineurin-Blocker, der als Immunsuppressivum zur Verhinderung von Organabstoßungen verwendet und hauptsächlich über das Enzym Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt wird.

Eine Erhöhung der Konzentrationen von Tacrolimus ist auf eine Hemmung von CYP3A4 durch Nicardipin zurückzuführen, die zur Hemmung der Verstoffwechselung von Tacrolimus führt. Tacrolimus wird außerdem durch CYP3A5 verstoffwechselt, dies ist ein sekundärer Stoffwechselweg, der wichtig wird, wenn CYP3A4 gehemmt wird. Nicht alle Personen weisen eine Genexpression von CYP3A5 auf. Bei Patienten, denen genetisch der alternative Stoffwechselweg für den Metabolismus von Tacrolimus (also CYP3A5) fehlt, könnte Nicardipin zu einer übermäßigen Exposition gegenüber Tacrolimus und dadurch zu toxischen Konzentrationen führen.

Aufgrund dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung ist es vorsichtshalber empfehlenswert eine therapeutische Arzneimittelüberwachung des Immunsuppressivums Tacrolimus (Sirolimus und Cyclosporin) durchzuführen, wenn gleichzeitig Nicardipin gegeben wird, um eine sichere und wirksame immunsuppressive Behandlung mit der angemessenen Dosisanpassung zu gewährleisten.

In der Produktinformation der meisten Nicardipin enthaltenden Arzneimittel wird die Wechselwirkung zwischen Tacrolimus und Nicardipin nicht einheitlich erwähnt. Angesichts der in den überprüften PSURs vorgelegten Daten und insbesondere unter Berücksichtigung der Veröffentlichungen in der Fachliteratur zur Wechselwirkung zwischen Nicardipin und Tacrolimus gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Nicardipin enthalten, erforderlich sind. Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Nicardipin enthaltenden Arzneimitteln ist dadurch zu ändern, dass der Wirkstoff „Tacrolimus“ zum bereits existierenden Wortlaut hinsichtlich Cyclosporin sowie die Empfehlung zur Überwachung des Tacrolimus-Plasmaspiegels hinzugefügt werden. Darüber hinaus ist außerdem Sirolimus zum Warnhinweis hinsichtlich der Wechselwirkung zwischen Nicardipin und CYP3A4-Hemmern wie Cyclosporin und Tacrolimus hinzuzufügen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nicardipin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nicardipin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Nicardipin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel/-s

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

• Abschnitt 4.5

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

[...]

Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus:

Die gleichzeitige Anwendung von Nicardipin und Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus. Die Konzentration von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus ist zu überwachen, und die Dosierung des Immunsuppressivums und/oder von Nicardipin ist, falls erforderlich, zu reduzieren.

[...]

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Phantasiebezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Anwendung von [Phantasiebezeichnung des Arzneimittels] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

[...]

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, mit denen das Immunsystem des Körpers geregelt wird, wie z. B. Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus.

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. März 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Mai 2017