

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη νικαρδιπίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η νικαρδιπίνη είναι αποκλειστής διαύλων ασβεστίου $[Ca(2+)]$ (ΑΔΑ) που αναστέλλει το ένζυμο CYP3A4. Η τακρόλιμους είναι ένας αναστολέας της καλσινευρίνης, που χρησιμοποιείται ως ανοσοκατασταλτικό φάρμακο για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου και μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4.

Η αύξηση των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους οφείλεται στην αναστολή του ενζύμου CYP3A4 από τη νικαρδιπίνη, η οποία έχει ως επακόλουθο την αναστολή του μεταβολισμού της τακρόλιμους. Η τακρόλιμους μεταβολίζεται επίσης από το ένζυμο CYP3A5 το οποίο αποτελεί δευτερεύουσα οδό, που αποκτά σημασία όταν αναστέλλεται το ένζυμο CYP3A4. Το ένζυμο CYP3A5 δεν εκφράζεται γενετικά σε όλα τα άτομα. Σε ασθενείς με έλλειψη γονιδίου για την εναλλακτική οδό μεταβολισμού της τακρόλιμους από το ένζυμο CYP3A5, η νικαρδιπίνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική έκθεση στην τακρόλιμους και σε τοξικές συγκεντρώσεις αυτής.

Βάσει της εν λόγω φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, συνιστάται με επιφύλαξη η παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής με ανοσοκατασταλτική τακρόλιμους (σιρόλιμους και κυκλοσπορίνης), παρουσία της συγχωρήγησης νικαρδιπίνης για τη διατήρηση της ασφαλούς και αποτελεσματικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας.

Οι πληροφορίες προϊόντος των περισσότερων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικαρδιπίνη δεν αναφέρουν με συνέπεια την αλληλεπίδραση μεταξύ της τακρόλιμους και της νικαρδιπίνης. Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, συγκεκριμένα τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία όσον αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ της νικαρδιπίνης και της τακρόλιμους, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικαρδιπίνη. Η παράγραφος 4.5 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικαρδιπίνη θα πρέπει να τροποποιηθεί, ώστε να προστεθεί η δραστική ουσία «τακρόλιμους» στην προϋπάρχουσα διατύπωση όσον αφορά την κυκλοσπορίνη, καθώς και η σύσταση για παρακολούθηση του επιπέδου της τακρόλιμους στο πλάσμα. Επιπλέον, η σιρόλιμους θα πρέπει επίσης να προστεθεί στην προειδοποίηση για την αλληλεπίδραση μεταξύ της νικαρδιπίνης και των αναστολέων του ενζύμου CYP3A4, όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη νικαρδιπίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) νικαρδιπίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νικαρδιπίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

• Παράγραφος 4.5

Πρέπει να αναθεωρηθεί μια προειδοποίηση, ως εξής:

[...]

Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους:
Η συγχωρήγηση νικαρδιπίνης και κυκλοσπορίνης, τακρόλιμους ή σιρόλιμους οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης, τακρόλιμους ή σιρόλιμους στο πλάσμα. Το επίπεδο της κυκλοσπορίνης, της τακρόλιμους ή της σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθείται και να μειώνεται η δοσολογία του ανοσοκατασταλτικού και/ή της νικαρδιπίνης, εφόσον απαιτείται.

[...]

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [επινοηθείσα ονομασία προϊόντος]

Άλλα φάρμακα και [επινοηθείσα ονομασία προϊόντος]

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

[...]

Ενημερώστε ειδικά τον γιατρό σας, εάν χρησιμοποιείτε άλλα φάρμακα για τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους ή σιρόλιμους.

[...]

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Μαρτίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Μαΐου 2017