

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para nicardipino, las conclusiones científicas son las siguientes:

Nicardipino es un antagonista de los canales del Ca^{2+} que inhibe la enzima CYP3A4. Tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina, utilizado como inmunosupresor para prevenir el rechazo de órganos, que es metabolizado de manera principal por la isoforma 3A4 del citocromo P450.

La inhibición de CYP3A4 por nicardipino produce un aumento de las concentraciones de tacrolimus, con la consiguiente inhibición de su metabolismo. El tacrolimus también es metabolizado por la enzima CYP3A5, una vía secundaria que cobra importancia cuando resulta inhibida la CYP3A4. La CYP3A5 no se expresa genéticamente en todas las personas. En pacientes con una carencia genética de la vía alternativa para el metabolismo del tacrolimus, CYP3A5, nicardipino podría dar lugar a una sobreexposición a tacrolimus y concentraciones tóxicas.

Teniendo en cuenta esta interacción farmacocinética, es recomendable por precaución el control terapéutico del inmunodepresor tacrolimus (sirolimus y ciclosporina), cuando se administra de forma concomitante con nicardipino, para mantener un tratamiento inmunosupresor seguro y eficaz con el ajuste adecuado de la dosis.

La información sobre el producto de la mayoría de los medicamentos con nicardipino no siempre menciona la interacción entre tacrolimus y nicardipino. No obstante, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, y en concreto en la literatura médica publicada sobre la interacción entre nicardipino y tacrolimus, el PRAC consideró que modificar la información del producto de los medicamentos que contienen nicardipino, estaba justificado. La sección 4.5 de la ficha técnica o resumen de las características del producto de los medicamentos que contienen nicardipino se debe modificar mediante la adición del principio activo «tacrolimus» al texto ya existente con relación a ciclosporina, así como la recomendación de controlar la concentración plasmática de tacrolimus. Asimismo, también se debe añadir sirolimus en la advertencia sobre la interacción entre nicardipino e inhibidores de CYP3A4, como ciclosporina y tacrolimus.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el nicardipino, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) nicardipino no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen nicardipino y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones pertinentes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

• Sección 4.5

Se debe añadir la siguiente advertencia:

[...]

Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus:

La administración concomitante de nicardipino y ciclosporina, tacrolimus o sirolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Se debe controlar la concentración de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y, en caso necesario, reducir la dosis de inmunodepresor y/o de nicardipino.

[...]

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [denominación de fantasía del medicamento]

Otros medicamentos y [denominación de fantasía del medicamento]

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

[...]

En especial, informe a su médico si está utilizando otros medicamentos para controlar el sistema inmunitario del organismo, como ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.

[...]

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero 2017
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/03/2017
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la modificación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/05/2017