

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt nikardipiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Nikardipiini on kalsiumkanavan salpaaja, joka estää CYP3A4-entsyymiä. Takrolimuusi on kalsineuriinin salpaaja, jota käytetään immunosuppressiivisena lääkkeenä elintensiirtojen jälkeisten hylkimisreaktioiden estoon, metaboloituen pääasiassa sytokromin P450 3A4:n välityksellä.

Veren takrolimuusipitoisuuden kasvu johtuu siitä, että nikardipiini estää CYP3A4-entsyymiä, mistä seuraa, että takrolimuusin metabolia estyy. Takrolimuusi metaboloituu myös CYP3A5:n välityksellä, ja tästä toisesta metabolisoitumisreitistä tulee tärkeä, kun CYP3A4-entsyymi on estetty. CYP3A5-entsyymiä ei geneettisesti esiinny kaikilla ihmisillä. Potilailla, joilta puuttuu geneettisesti takrolimuusin toinen metabolisoitumisreitti CYP3A5, nikardipiini voi johtaa liian suureen takrolimuusialtistukseen ja myrkyllisiin pitoisuuksiin.

Tämän farmakokineettisen yhteisvaikutuksen perusteella suositellaan, että immunosuppressiivista takrolimuusia (sirolimuusi ja siklosporiini) koskevaa terapeuttien pitoisuuksien seurantaa toteutetaan, kun lääkettä käytetään yhdessä nikardipiinin kanssa, turvallisen ja tehokkaan immunosuppressiivisen hoidon varmistamiseksi annosta asianmukaisesti mukauttamalla.

Useimpien nikardipiinia sisältävien lääkkeiden tuotetiedoissa ei mainita johdonmukaisesti takrolimuusin ja nikardipiinin välistä yhteisvaikutusta. PRAC katsoi kuitenkin arvioitujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten sisältämien tietojen, erityisesti nikardipiinin ja takrolimuusin välistä yhteisvaikutusta koskevien lääketieteellisen kirjallisuuden julkaisujen perusteella, että muutosten tekeminen nikardipiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on aiheellista. Nikardipiini-lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon kohta 4.5 olisi muutettava siten, että lisätään vaikuttava aine ”takrolimuusi” nykyiseen siklosporiinia koskevaan sanamuotoon ja neuvotaan seuraamaan plasman takrolimuusipitoisuuksia. Lisäksi varoitukseen nikardipiinin sekä siklosporiinin ja takrolimuusin kaltaisten CYP3A4-estäjien interaktioriskistä olisi lisättävä myös sirolimuusi.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Nikardipiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että nikardipiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasuhde on muuttumaton, mikäli tuotetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin nikardipiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden tuotetietoja koskevat muutokset

Tuotetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

• Kohta 4.5

Muutetaan varoitus seuraavasti:

[...]

Siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi:
Nikardipiinin ja siklosporiinin, takrolimuusin tai sirolimuusin samanaikainen käyttö johtaa plasman kohonneisiin siklosporiini-, takrolimuusi- tai sirolimuusipitoisuuksiin. Veren siklosporiini-, takrolimuusi- tai sirolimuusipitoisuutta on seurattava ja immunosuppressantin ja/tai nikardipiinin annosta on tarvittaessa pienennettävä.

[...]

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta?

Muut lääkevalmisteet ja [valmisteen nimi]

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

[...]

Kerro lääkärille, jos käytät muita elimistön immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten siklosporiinia, takrolimuusia tai sirolimuusia.

[...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuussa 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.03.2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.05.2017