

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR concernant la nicardipine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques (Ca^{2+}) qui inhibe le CYP3A4. Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine utilisé en tant qu'immunosuppresseur pour éviter le rejet d'organes. Il est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4.

L'augmentation de la concentration de tacrolimus est due à l'inhibition du CYP3A4 par la nicardipine, ce qui a pour effet d'inhiber le métabolisme du tacrolimus. Le tacrolimus est également métabolisé par le CYP3A5, une voie secondaire qui prend de l'importance en cas d'inhibition du CYP3A4. Le CYP3A5 n'est pas génétiquement exprimé chez tous les individus. Chez les patients qui ne possèdent pas la voie alternative pour le métabolisme du tacrolimus, le CYP3A5, la nicardipine peut entraîner une surexposition au tacrolimus et des concentrations toxiques.

Sur la base de cette interaction pharmacocinétique, il est recommandé, par précaution, d'assurer le suivi thérapeutique des concentrations de l'immunosuppresseur tacrolimus (sirolimus et ciclosporine) en cas d'administration concomitante de nicardipine afin d'assurer un traitement immunosuppresseur sûr et efficace, à un dosage adapté de manière appropriée.

Les informations sur le produit de la plupart des médicaments à base de nicardipine ne mentionnent pas systématiquement l'interaction entre le tacrolimus et la nicardipine. Toutefois, au vu des données présentées dans les PSUR examinés, en particulier les publications relatives à l'interaction entre la nicardipine et le tacrolimus, le PRAC a estimé que les modifications des informations sur le produit des médicaments contenant de la nicardipine étaient justifiées. La rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit des médicaments à base de nicardipine doit être modifiée en ajoutant le principe actif «tacrolimus» au libellé existant concernant la ciclosporine ainsi que la recommandation concernant le suivi du taux plasmatique de tacrolimus. En outre, le sirolimus doit aussi être ajouté à l'avertissement concernant l'interaction entre la nicardipine et les inhibiteurs du CYP3A4 tels que la ciclosporine et le tacrolimus.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la nicardipine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la nicardipine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la nicardipine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

• Rubrique 4.5

Un avertissement doit être ajouté comme suit:

[...]

Ciclosporine, tacrolimus et sirolimus:
l'administration concomitante de nicardipine et de ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus entraîne des taux plasmatiques élevés de ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus. Les concentrations de ciclosporine, de tacrolimus et de sirolimus doivent être surveillées, et le dosage de l'immunosuppresseur et/ou de nicardipine doit être réduit, si nécessaire.

[...]

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom de fantaisie du produit]

Autres médicaments et [nom de fantaisie du produit]

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

[...]

Prévenez en particulier votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments visant à contrôler le système immunitaire de l'organisme, tels que la ciclosporine, le tacrolimus ou le sirolimus.

[...]

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de janvier 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11 mars 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10 mai 2017