

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a nikardipinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A nikardipin egy kalciumcsatorna-blokkoló (CCB), amely gátolja a CYP3A4-et. A takrolimusz egy kalcineurin-inhibitor, amelyet immunszuppresszáns szerként alkalmaznak a szervkilökődés megelőzésére, és elsődlegesen a citokróm P450 3A4 által metabolizálódik.

A nikardipin által okozott CYP3A4-gátlás a takrolimusz metabolizmusának következményes gátlása révén növeli a takrolimusz koncentrációját. A takrolimusz a CYP3A5 által is metabolizálódik, ez a másodlagos útvonal akkor válik fontossá, amikor a CYP3A4 blokkolt. A CYP3A5 genetikai expressziója nem minden betegnél megy végbe. Azoknál a betegeknél, akiknél genetikailag hiányzik a takrolimusz metabolizmus alternatív útvonala, a CYP3A5, a nikardipin a takrolimusz túlzott expozícióját és toxikus koncentrációkat eredményezhet.

A fenti farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás alapján a nikardipin egyidejű alkalmazása esetén, a biztonságos és hatékony immunszuppresszív kezelés fenntartása érdekében óvintézkedésként tanácsos az immunszuppresszáns takrolimusz (sziirolimusz és ciklosporin) terápiás monitorozása, valamint a dózis megfelelő módosítása.

A legtöbb nikardipin-tartalmú gyógyszer kísérőiratai nem említik következetesen a takrolimusz és a nikardipin közötti kölcsönhatást. Azonban az értékelt időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben bemutatott adatok, különösen a nikardipin és a takrolimusz közötti gyógyszerkölsönhatásról szóló publikált szakirodalom tükrében, a PRAC úgy vélte, hogy a nikardipin tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak. A nikardipin tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásának 4.5 pontját módosítani kell, a ciklosporinnal kapcsolatosan már meglévő szöveget a „takrolimusz” hatóanyaggal, valamint a takrolimusz-plazmaszint monitorozására vonatkozó tanáccsal kell kiegészíteni. Továbbá a nikardipin és a CYP3A4 inhibitorok (például ciklosporin és takrolimusz) közötti gyógyszerkölsönhatással kapcsolatos figyelmeztetésbe a sziirolimuszt is be kell illeszteni.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A nikardipinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a nikardipint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, nikardipint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

## **Alkalmazási előírás**

### **• 4.5 pont**

Egy figyelmeztetés módosítása szükséges az alábbiak szerint:

[...]

**Ciklosporin, takrolimusz és sziirolimusz:**

**A nikardipin, valamint a ciklosporin, takrolimusz vagy sziirolimusz egyidejű alkalmazása a ciklosporin, takrolimusz, illetve sziirolimusz plazmaszint-növekedését eredményezi. A ciklosporin, takrolimusz vagy sziirolimusz szintjét monitorozni kell, és szükség esetén az immunszuppresszáns és/vagy a nikardipin adagját csökkenteni kell.**

[...]

## **Beteg tájékoztató**

### **2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] alkalmazása előtt**

#### **Egyéb gyógyszerek és a(z) [gyógyszer neve]**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

[...]

**Különösen arról tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a test immunrendszerének szabályozására alkalmazott egyéb gyógyszereket, például ciklosporint, takrolimuszt vagy sziirolimuszt szed.**

[...]

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

|                                                                                                                       |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| A CMDh álláspont elfogadása:                                                                                          | 2017. januári CMDh ülés |
| Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:                               | 2017. március 11.       |
| Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által): | 2017. május 10.         |