

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per nicardipina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La nicardipina è un bloccante dei canali del Ca^{2+} (CCB) che inibisce il CYP3A4. Tacrolimus è un inibitore della calcineurina, utilizzato come farmaco immunosoppressore per prevenire il rigetto d'organo, prevalentemente metabolizzato dal citocromo P450 3A4.

L'aumento delle concentrazioni di tacrolimus è dovuto all'inibizione del CYP3A4 da parte della nicardipina con conseguente inibizione del metabolismo di tacrolimus. Tacrolimus è metabolizzato anche dal CYP3A5, che costituisce un'importante via secondaria quando il CYP3A4 è inibito. Il CYP3A5 non è geneticamente espresso in tutti gli individui. Nei pazienti geneticamente privi della via alternativa per il metabolismo di tacrolimus, CYP3A5, la nicardipina può portare alla sovraesposizione a tacrolimus e a concentrazioni tossiche.

Sulla base di questa interazione farmacocinetica, si raccomanda un'accurata farmacovigilanza dell'immunosoppressore tacrolimus (sirolimus e ciclosporina) in presenza di somministrazione concomitante di nicardipina al fine di mantenere un trattamento immunosoppressivo sicuro ed efficace con la regolazione appropriata del dosaggio.

Le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) della maggior parte dei medicinali contenenti nicardipina non menzionano sistematicamente l'interazione tra tacrolimus e nicardipina. Tuttavia, alla luce dei dati presentati nei PSUR esaminati, in particolare le pubblicazioni della letteratura sull'interazione tra nicardipina e tacrolimus, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti nicardipina. Il paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti nicardipina dovrebbe essere modificato con l'aggiunta del principio attivo "tacrolimus" al testo già esistente riguardante la ciclosporina nonché del consiglio relativo al monitoraggio del livello plasmatico di tacrolimus. Inoltre, dovrebbe essere aggiunto anche sirolimus nell'avvertenza riguardante l'interazione tra nicardipina e inibitori del CYP3A4, quali ciclosporina e tacrolimus.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su nicardipina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti nicardipina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti nicardipina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato / dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

• Paragrafo 4.5

Un'avvertenza dovrebbe essere rivista come segue:

[...]

Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus:

La somministrazione concomitante di nicardipina e ciclosporina, tacrolimus o sirolimus determina livelli plasmatici elevati di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Il livello di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus dovrebbe essere monitorato e il dosaggio di immunosoppressore e/o nicardipina dovrebbe essere ridotto, se necessario.

[...]

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di usare [nome di fantasia del prodotto]

Altri medicinali e [nome di fantasia del prodotto]

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

[...]

In particolare, informi il medico se sta usando altri medicinali utilizzati per controllare il sistema immunitario dell'organismo, come ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.

[...]

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 marzo 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 maggio 2017