

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par nikardipīnu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Nikardipīns ir Ca(2+) kanālu blokators, kas nomāc CYP3A4. Takrolims ir kalcineirīna inhibitors, ko lieto kā imūnsupresīvas zāles orgāna atgrūšanas novēršanai un kas galvenokārt metabolizējas ar citohromu P450 3A4.

Paaugstinātu takrolima koncentrāciju izraisa CYP3A4 nomākšana, kuras cēlonis ir nikardipīns, papildus izraisot arī takrolima metabolisma nomākšanu. Takrolims arī metabolizējas ar CYP3A5, un tas ir sekundārs ceļš, kura nozīmība palielinās, kad CYP3A4 ir nomākts. CYP3A5 nav ģenētiski izteikts visiem cilvēkiem. Ja pacientam ģenētiski trūkst alternatīva takrolima metabolisma ceļa, t. i., CYP3A5, nikardipīns var izraisīt pārmērīgu takrolima iedarbību un toksisku koncentrāciju.

Šādas farmakokinētiskas mijiedarbības dēļ, lietojot imūnsupresantu takrolimu (sirolimu un ciklosporīnu) vienlaicīgi ar nikardipīnu, ir ieteicams veikt piesardzīgu terapeitisko uzraudzību, lai varētu nodrošināt drošu un efektīvu imūnsupresīvo ārstēšanu un atbilstoši pielāgot devu.

Nikardipīna zāļu informācijā mijiedarbība starp takrolimu un nikardipīnu lielākoties netiek konsekventi norādīta. Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajā PADZ pieejamos datus, jo īpaši publikācijas literatūrā par mijiedarbību starp nikardipīnu un takrolimu, *PRAC* secināja, ka nikardipīnu saturošu zāļu informācijas izmaiņas ir pamatotas. Nikardipīna zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts jāgroza, pievienojot aktīvo vielu "takrolims" jau esošajam tekstam par ciklosporīnu, kā arī iekļaujot ieteikumu uzraudzīt takrolima līmeni plazmā. Turklāt brīdinājumā par mijiedarbību starp nikardipīnu un CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu un takrolimu, jāiekļauj arī sirolims.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par nikardipīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur nikardipīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur nikardipīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Zāļu apraksts

• 4.5. apakšpunkts

Jāpārskata šāds brīdinājums.

[...]

Ciklosporīns, takrolīms un sirolīms:
lietojot nikardipīnu vienlaicīgi ar ciklosporīnu, takrolīmu vai sirolīmu, paaugstinās ciklosporīna, takrolīma vai sirolīma līmenis plazmā. Jāuzrauga ciklosporīna, takrolīma vai sirolīma līmenis, un vajadzības gadījumā jāsamazina imūnsupresanta un/vai nikardipīna deva.

[...]

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [paredzētais zāļu nosaukums] lietošanas

Citas zāles un [paredzētais zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

[...]

Jo īpaši pastāstiet ārstam par citām zālēm, ko lietojat organisma imūnsistēmas kontrolēšanai, piemēram, ciklosporīnu, takrolīmu vai sirolīmu.

[...]

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2017. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2017. gada 11. marts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2017. gada 10. maijs