

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor nicardipine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Nicardipine is een Ca^{2+} -kanaalblokker (CCB) die CYP3A4 remt. Tacrolimus is een calcine-urineremmer die wordt gebruikt als immunosuppressief geneesmiddel om orgaanafstoting te voorkomen en die voornamelijk wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4.

Stijgende concentraties tacrolimus worden veroorzaakt door de remming van CYP3A4 door nicardipine met remming van tacrolimusmetabolisme als gevolg. Tacrolimus wordt ook gemetaboliseerd door CYP3A5, wat een secundaire route is die belangrijk wordt wanneer CYP3A4 wordt geremd. CYP3A5 komt niet bij alle patiënten genetisch tot expressie. Bij patiënten bij wie genetisch de alternatieve route voor tacrolimusmetabolisme (CYP3A5) ontbreekt, kan nicardipine tot overmatige blootstelling en tot toxische concentraties leiden.

Op basis van deze farmacokinetische interactie kan voorzichtig worden aanbevolen om controle van het therapeutische geneesmiddel uit te voeren voor het immunosuppressivum tacrolimus (sirolimus en ciclosporine) bij gelijktijdige toediening van nicardipine, om veilige en effectieve immunosuppressieve behandeling met de juiste aanpassing van de dosering te handhaven.

In de productinformatie van de meeste geneesmiddelen met nicardipine wordt de interactie tussen tacrolimus en nicardipine niet consequent vermeld. Gezien de in de beoordeelde PSUR's gepresenteerde gegevens (met name de literatuurpublicaties over de interactie tussen nicardipine en tacrolimus) was het PRAC echter van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die nicardipine bevatten, gerechtvaardigd waren. Rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken van geneesmiddelen met nicardipine dient te worden aangepast door de werkzame stof 'tacrolimus' toe te voegen aan de reeds bestaande tekst over ciclosporine, evenals het advies om de plasmaconcentratie van tacrolimus te controleren. Bovendien dient sirolimus ook te worden toegevoegd in de waarschuwing over de interactie tussen nicardipine en CYP3A4-remmers zoals ciclosporine en tacrolimus.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor nicardipine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) nicardipine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die nicardipine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgeslaagd~~)>

Samenvatting van de productkenmerken

• Rubriek 4.5

De volgende waarschuwing dient te worden herzien:

[...]

Ciclosporine, tacrolimus en sirolimus:
Gelijktijdige toediening van nicardipine en ciclosporine, tacrolimus of sirolimus
resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus.
De concentratie van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus dient te worden
gecontroleerd en de dosering van het immunosuppressivum en/of nicardipine dient
(indien nodig) te worden verlaagd.

[...]

Bijsluiter

2. Wanneer mag u [fantasiennaam van product] niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

[...]

Vertel het met name aan uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt die het
immuunsysteem van het lichaam onderdrukken, zoals ciclosporine, tacrolimus of
sirolimus.

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 mei 2017